



Imágenes de Canva educativo

Obesidad, desregulación estrogénica y riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas: revisión sistemática con síntesis narrativa crítica

Obesity, estrogenic dysregulation, and breast cancer risk in postmenopausal women: A systematic review with critical narrative synthesis

Paulina Quezada-Rodríguez, Imelda Julissa Mendoza-Espino, Erika Yanet Portillo-Siqueiros, Blanca Gladiana Beltrán-Piña*

RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y representa aproximadamente una de cada cuatro neoplasias femeninas diagnosticadas anualmente a nivel mundial. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la evidencia científica sobre la relación entre la obesidad, desregulación estrogénica y el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Se realizó una revisión sistemática con síntesis narrativa crítica (sin metaanálisis) basada en las directrices PRISMA 2020, con una búsqueda en tres bases de datos (Scopus, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library) y un asistente de investigación impulsado por inteligencia artificial (SciSpace). Se incluyeron estudios publicados en el periodo 2019 a 2025. La calidad metodológica y el riesgo de sesgo se evaluaron mediante las guías del Joanna Briggs Institute (JBI); adicionalmente, se aplicó STROBE-MR para el estudio de aleatorización mendeliana y STREGA para el estudio de asociación genómica amplia (GWAS). La búsqueda bibliográfica arrojó 759 estudios, de los cuales se incluyeron 23, que aportan evidencia sobre la asociación entre obesidad y mayor riesgo de CM posmenopáusico (RR 1.18; IC 95 %: 1.13 a 1.24; $P \leq 0.001$). El índice cintura-cadera resultó un predictor independiente del IMC (HR 1.15; IC 95 %: 1.00 a 1.32; $P = 0.006$). Estos hallazgos, de naturaleza observacional, indican que un abordaje metabólico-hormonal integral podría ser relevante para la prevención del CM, aunque se requieren estudios de intervención para confirmarlo.

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama, obesidad, estrógenos, posmenopausia, adiposidad central.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most common malignant neoplasm in women, accounting for approximately one in four female cancers diagnosed annually worldwide. The aim of this study was to evaluate the scientific evidence on the relationship between obesity, estrogen dysregulation, and breast cancer risk in postmenopausal women. A systematic review with critical narrative synthesis was conducted following the PRISMA 2020 guidelines, with a search across three databases (Scopus, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library) and an artificial intelligence-powered research assistant (SciSpace). Studies published between 2019 and 2025 were included. Methodological quality and risk of bias were assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) guidelines; additionally, STROBE-MR was applied to the Mendelian randomization study and STREGA to the genome-wide association study (GWAS). The literature search yielded 759 studies, of which 23 were included. These studies provide evidence of an association between obesity and an increased risk of postmenopausal BC (RR 1.18; IC 95 %: 1.13 a 1.24; $P \leq 0.001$). The waist-to-hip ratio was an independent predictor beyond BMI (HR 1.15; 95 % CI: 1.00 to 1.32; $P = 0.006$). These findings, observational in nature, indicate that an integrated metabolic-hormonal approach may be relevant for prevention, although further intervention studies are needed to confirm this.

KEYWORDS: breast cancer, obesity, estrogens, postmenopause, central adiposity.

*Correspondencia: bbeltran@uach.mx/Fecha de recepción: 5 de enero de 2026/Fecha de aceptación: 1 de julio de 2026/Fecha de publicación: 14 de agosto de 2026.

Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Enfermería y Nutriología, Campus Universitario II, Circuito Universitario, Periférico de la Juventud, Chihuahua, Chihuahua, México, C. P. 31125.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una neoplasia caracterizada por la proliferación descontrolada de células en el tejido mamario, principalmente de origen epitelial, clasificándose en diversos subtipos según criterios histológicos y morfológicos. La mayoría de los casos corresponden a carcinomas, particularmente adenocarcinomas derivados del epitelio glandular (Mérida-Ortega y col., 2022). Entre los tipos más frecuentes se encuentran los carcinomas ductales y lobulillares invasivos, los cuales pueden evolucionar desde formas *in situ* hacia estructuras invasivas (Łukasiewicz y col., 2021).

Desde el punto de vista epidemiológico, el CM es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres, representando aproximadamente una de cada cuatro neoplasias femeninas diagnosticadas anualmente y la segunda causa de incidencia oncológica de la población general reportada en 2022, con una estimación de 2.3 millones de casos nuevos y 685 000 muertes, con proyecciones que estiman un incremento sustancial hacia 2050, alcanzando hasta 3.56 millones de casos incidentes y 1.37 millones de muertes (Mérida-Ortega y col., 2023; Bray y col., 2024; GBD 2023 Cancer Collaborators, 2025). Estas cifras reflejan no solo la magnitud del problema, sino también la necesidad de comprender mejor los factores de riesgo implicados.

La etiología del CM es multifactorial. Si bien, el sexo femenino constituye el principal factor de riesgo, la presencia o ausencia de factores específicos no determina de forma absoluta el desarrollo de la enfermedad (Łukasiewicz y col., 2021). En dicho contexto, los factores de riesgo modificables adquieren especial relevancia. El análisis más reciente del estudio Carga Global de Enfermedades (GBD, por sus siglas en inglés: Global Burden of Disease) reporta que estos factores explican el 28.1 % de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) asociados al CM, destacando el riesgo dietético (10.8 %), el índice de masa corporal elevado (11.7 %) y el consumo de tabaco (7.5 %) (GBD 2023 Cancer Collaborators, 2025).

En particular, la obesidad y el síndrome metabólico han emergido como determinantes clave en el riesgo y la mortalidad por CM, especialmente en mujeres posmenopáusicas (Chlebowski y col., 2024). Tras el cese de la función ovárica, el tejido adiposo se convierte en una fuente importante de producción de estrógenos mediante la activación de la enzima aromatasa (CYP19A1), lo que podría incrementar los niveles circulantes de estradiol y favorecer el crecimiento de tumores hormonodependientes (RE+, receptor de estrógeno positivo) (Mehmood y col., 2022; Mejia-Montilla y col., 2022). Se ha reportado en la literatura científica que, a nivel molecular, la obesidad también se asocia con una disminución de adiponectina, una adipocina con efectos antiinflamatorios y antiangiogénicos, cuya reducción podría contribuir a un entorno procarcinogénico (Macis y col., 2024).

La interacción entre obesidad, metabolismo y regulación hormonal tiene implicaciones clínicas importantes. Se ha documentado que la obesidad puede disminuir la eficacia de los inhibidores de aromatasa en mujeres con CM con receptores hormonales positivos en la posmenopausia, lo que impacta negativamente en el tratamiento y pronóstico (Harborg y col., 2023).

Estudios previos han abordado esta problemática de manera parcial. Por ejemplo, algunas revisiones han analizado la asociación entre obesidad y CM sin profundizar en los mecanismos estrogénicos (Sampaio-de-Andrade y Postorivo-Nauman, 2023), mientras que metaanálisis han confirmado el aumento del riesgo en mujeres posmenopáusicas con obesidad, pero restringiéndose al índice de masa corporal como indicador de adiposidad (Fadhila y col., 2021; Dehesh y col., 2023). Otros trabajos han explorado el impacto de la obesidad en la eficacia de terapias endocrinas, evidenciando la relevancia clínica de la desregulación estrogénica, aunque sin integrar de forma sistemática los mecanismos moleculares ni biomarcadores clave como adiponectina, leptina o el ratio 2-OH/16 α -OH (Shirdarreh y Pezo, 2021; Ioannides y col., 2014).

La heterogeneidad metodológica de los estudios que abordan este tema ha dificultado la consolidación de evidencia robusta que guíe intervenciones clínicas con enfoque metabólico y nutricional (Houghton y col., 2021; Porolajal y col., 2021; Wang y col., 2025). En este sentido, la identificación reciente de biomarcadores asociados al riesgo oncológico en mujeres posmenopáusicas con obesidad representa un área emergente que aún requiere mayor síntesis e integración (Cho y col., 2021; Jung y col., 2021; Dashti y col., 2022; Geczik y col., 2022; Macis y col., 2024).

El objetivo del presente trabajo fue sintetizar la evidencia científica publicada de 2019 a 2025 sobre la relación entre obesidad, disregulación estrogénica y riesgo de CM en mujeres posmenopáusicas, con el fin de identificar los mecanismos moleculares y metabólicos implicados, las brechas de conocimiento existentes y sus posibles implicaciones para el diseño de estrategias de prevención e intervención clínica con un enfoque metabólico y nutricional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

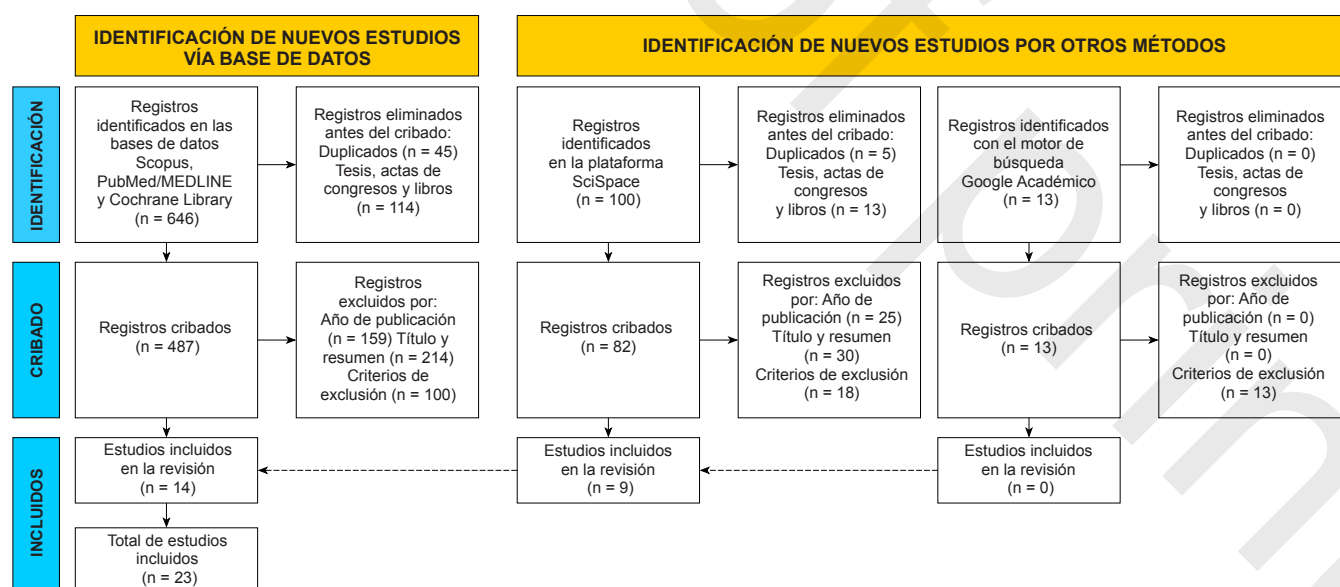
El protocolo para elaborar esta revisión sis-

temática con síntesis narrativa crítica se desarrolló siguiendo los criterios de elegibilidad, la estrategia de búsqueda y los métodos de extracción de datos según las directrices del documento “Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis” (PRISMA 2020, por sus siglas en inglés: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page y col., 2021) (Figura 1).

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de literatura se realizó usando las bases de datos Scopus, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, e incluyó artículos publicados en el periodo de 2019 a 2025. La estrategia combinó palabras clave en cuatro áreas principales: (1) obesidad/adiposidad, (2) cáncer de mama, (3) continuidad posmenopáusica y (4) factores hormonales (Tabla 1).

La estrategia de búsqueda fue adaptada a la sintaxis específica de cada base de datos consultada (Tabla 1). Para Scopus se utilizó el operador TITLE-ABS-KEY con términos en campos de título, resumen y palabras clave. Para PubMed/MEDLINE se combinaron términos MeSH controlados con búsqueda en cam-



Nota: Google Scholar se utilizó exclusivamente para identificar estudios no indexados en las bases de datos primarias.

■ Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios.

Figure 1. PRISMA flow chart of the study selection process.

■ Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica por base de datos.
Table 1. Bibliographic search strategy by database.

Estrategias de búsqueda	Registros (n)
PubMed/ MEDLINE	
("Breast neoplasms"[MeSH] OR "breast cancer"[tiab] OR "breast carcinoma"[tiab] OR "mammary cancer"[tiab]) AND ("obesity"[MeSH] OR "overweight"[MeSH] OR "body mass index"[tiab] OR "BMI"[tiab] OR "adiposity"[tiab] OR "waist circumference"[tiab] OR "waist-hip ratio"[tiab] OR "body fat"[tiab] OR "metabolic syndrome"[tiab] OR "abdominal obesity"[tiab]) AND ("postmenopause"[MeSH] OR "postmenopausal"[tiab] OR "postmenopause"[tiab] OR "menopause"[MeSH]) AND ("estrogens"[MeSH] OR "estradiol"[tiab] OR "estrogen"[tiab] OR "aromatase"[tiab] OR "hyperestrogenism"[tiab] OR "estrogen dysregulation"[tiab] OR "adipokines"[tiab] OR "leptin"[tiab] OR "adiponectin"[tiab])) AND ("2019/01/01"[PDAT]: "2025/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Spanish[lang])	230
Scopus	
TITLE-ABS-KEY ("breast cancer" OR "breast neoplasm" OR "breast carcinoma") AND ("obesity" OR "overweight" OR "body mass index" OR "BMI" OR "adiposity" OR "waist-hip ratio" OR "metabolic syndrome") AND ("postmenopausal" OR "postmenopause") AND ("estrogen" OR "estradiol" OR "aromatase" OR "estrogen dysregulation" OR "adipokine" OR "leptin" OR "adiponectin") AND PUBYEAR > 2018 AND PUBYEAR < 2026 AND DOCTYPE (ar OR re) AND LANGUAGE (english OR spanish)	161
Cochrane Library	
("breast cancer" OR "breast neoplasm" OR "breast carcinoma") AND ("obesity" OR "overweight" OR "body mass index" OR "adiposity" OR "metabolic syndrome") AND ("postmenopausal" OR "postmenopause" OR "menopause") AND ("estrogen" OR "estradiol" OR "aromatase" OR "hormonal dysregulation" OR "adipokines")	255
Subtotal	646
Scispace*	
Búsqueda en lenguaje natural: How does obesity-related estrogen dysregulation contribute to the development and progression of breast cancer in postmenopausal women?	100
Google Scholar**	
Los términos utilizados fueron: obesidad, cáncer de mama, posmenopáusicas, desregulación de estrógenos, mecanismos metabólicos. Sin operadores booleanos.	13
Total	759

*Scispace se utilizó como fuente complementaria mediante búsqueda semántica, sin operadores booleanos formales, para identificar estudios no indexados en las bases de datos principales.

**Estos estudios se utilizaron como fuente complementaria para la identificación de estudios no indexados en las bases de datos primarias.

pos de título y resumen [tiab]. Para Cochrane Library se construyó una estrategia por bloques temáticos combinados mediante el operador AND. En todas las bases de datos se emplearon truncadores () para capturar variantes morfológicas de los términos principales.

dante búsqueda semántica en lenguaje natural, sin operadores booleanos formales, para identificar estudios no recuperados por las bases de datos indexadas, en la Tabla 1 se muestra la pregunta utilizada para la recuperación de estudios.

También, se empleó SciSpace, plataforma de investigación que tiene un motor de búsqueda académico con inteligencia artificial (IA) me-

Google Scholar fue utilizado como fuente complementaria para la identificación de estudios no indexados en las bases de datos primarias,

y no como base de datos principal de la revisión. Las palabras clave utilizadas se muestran en la Tabla 1, y con ellas se realizó una búsqueda tanto en español como en inglés.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron: (1) tipo de estudio (estudios de cohorte prospectiva, estudios transversales analíticos, revisiones sistemáticas y metaanálisis, estudios de aleatorización mendeliana, estudios de asociación genómica amplia (GWAS, por sus siglas en inglés: Genome-Wide Association Study), revisiones narrativas con síntesis de opinión experta, estudios experimentales *in vitro/ex vivo* con muestras humanas y estudios de casos y controles, todos publicados de 2019 a 2025 en revistas indexadas; (2) mujeres posmenopáusicas: amenorrea ≥ 12 meses confirmada clínicamente o por autorreporte validado, y/o FSH > 25.8 UI/L, y/o edad ≥ 50 años con estado menopáusico verificado por los criterios operacionales del estudio de origen; (3) obesidad definida como IMC ≥ 30 kg/m², exceso de tejido adiposo > 33 %, o exceso de tejido adiposo en la parte central medido por ICC (índice cintura-cadera) o circunferencia de cintura (CC); (4) preferentemente idioma inglés o español.

Se tuvieron como criterios de exclusión: (1) exclusivamente mujeres premenopáusicas o poblaciones mixtas sin estratificación; (2) únicamente normopeso sin comparador; (3) intervenciones con suplementos nutricionales específicos; (4) editoriales, cartas, resúmenes de congresos, tesis; (5) datos insuficientes (omisión de alguno de los criterios de inclusión, que afecte la interpretación en el contexto de este estudio).

Selección de estudios

La evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se realizaron mediante las herramientas estandarizadas de Joanna Briggs Institute (JBI) y los estándares internacionales de reporte correspondientes a cada diseño de estudio. Dos artículos requirieron instrumentos distintos a

las guías JBI por la naturaleza de su diseño. La Tabla 2 presenta los tipos de estudio, el número de criterios evaluados y el porcentaje de cumplimiento de los criterios evaluados para cada artículo.

La evidencia epidemiológica sobre la asociación entre obesidad, desregulación estrogénica y riesgo de CM fue abordada por los estudios de cohorte, transversales y de epidemiología genómica, entre otros; mientras que en las revisiones narrativas de expertos se identificaron los mecanismos moleculares implicados, las brechas de conocimiento y las implicaciones para intervenciones clínicas con enfoque metabólico y nutricional. Esta estrategia es coherente con el enfoque del JBI, que respalda la síntesis de múltiples tipos de evidencia cuando la complejidad de la pregunta de investigación así lo requiere, siempre que cada tipo sea evaluado con la herramienta apropiada (Aromataris y col., 2015).

Las discrepancias en la evaluación fueron resueltas mediante el siguiente protocolo: los dos revisores principales (P.Q.R. e I.J.M.E.) evaluaron los estudios de forma independiente y discutieron en sesión conjunta las diferencias identificadas, buscando consenso mediante revisión del texto fuente. Cuando no se alcanzó acuerdo, la discrepancia fue escalada al tercer revisor (B.G.B.P.), cuya decisión fue vinculante. El cuarto revisor (E.Y.P.S.) fue designado como árbitro para casos de desacuerdo entre los tres revisores anteriores, condición que no se activó en ningún caso durante el proceso.

La herramienta Claude fue utilizada exclusivamente como apoyo para la sistematización y documentación de los resultados de la evaluación en formato tabular, sin intervenir en las decisiones de apreciación crítica, las cuales fueron tomadas íntegramente por los revisores humanos. La información generada fue validada por los dos revisores de forma independiente, cotejando cada ítem registrado con el texto fuente del artículo evaluado y con las notas de apreciación crítica elaboradas durante el proceso de evaluación.

■ Tabla 2. Tipos de estudio, evaluación de riesgo y calidad metodológica en la revisión sistemática con síntesis narrativa crítica.

Table 2. Study designs, risk assessment, and methodological quality in the systematic review with critical narrative synthesis.

No. estudio	Referencia	Criterios totales	Criterios cumplidos		Riesgo	Calidad metodológica
			n	%		
Cohorte prospectiva (Barker y col., 2025) (JBI Checklist para estudios de cohorte)						
1	Amadou y col. (2024)	11	9	81.8	Bajo	Alta
2	Gathirua-Mwangi y col. (2022)	11	9	81.8	Bajo	Alta
3	Houghton y col. (2021)	11	9	81.8	Bajo	Alta
4	Macis y col. (2024)	11	9	81.8	Bajo	Alta
5	Wang y col. (2025)	11	9	81.8	Bajo	Alta
6	Harborg y col. (2023)	11	8	72.7	Bajo	Alta
7	Klintman y col. (2022)	11	8	72.7	Bajo	Alta
8	Schindler y col. (2024)	11	8	72.7	Bajo	Alta
9	Ye y col. (2022)	11	8	72.7	Bajo	Alta
10	Cao y col. (2023)	11	8	72.7	Bajo	Alta
11	Lee y col. (2025)	11	7	63.6	Moderado	Moderada
Ensayo clínico aleatorizado (Barker y col., 2023) (JBI Checklist para ensayo clínico aleatorizado)						
12	Chlebowski y col. (2024)	13	10	76.9	Bajo	Alta
Estudio de casos y controles (Moola y col., 2020) (JBI para casos y controles)						
13	Dashti y col. (2022)	10	8	80.0	Bajo	Alta
Transversal analítico (Barker y col., 2026) (JBI Checklist para estudios transversales)						
14	Cho y col. (2021)	8	7	87.5	Bajo	Alta
15	Geczik y col. (2022)	8	7	87.5	Bajo	Alta
Revisión sistemática y metaanálisis (Aromataris y col., 2015) (JBI Checklist para revisiones sistemáticas)						
16	Poorolajal y col. (2021)	11	7	63.6	Moderado	Moderada
Aleatorización mendeliana (Skrivankova y col., 2021) (STROBE-MR)						
17	Hao y col. (2023)	20	17	85.0	Bajo	Alta
Estudio de asociación genómica amplia (GWAS + G×E) (Little y col., 2009) (STREGA)						
18	Jung y col. (2021)	12	10	83.3	Bajo	Alta
Cuasiexperimental (Barker y col., 2024) (JBI para estudios Cuasiexperimentales)						
19	Thompson y col. (2021)	9	6	66.7	Moderado	Moderada
Evidencia textual: opinión de expertos (McArthur y col., 2025) (JBI Checklist para evidencia textual: Opinión de expertos)						
20	Brown (2021)	6	6	100	Bajo	Alta
21	Naaman y col. (2022)	6	5	83.3	Bajo	Alta
22	Stordal y col. (2024)	6	5	83.3	Bajo	Alta
23	Dimauro y col. (2021)	6	4	66.7	Moderado	Moderada

Nota: *Estudio de Asociación Genómica Amplia (GWAS, por sus siglas en inglés: Genome-Wide Association Study) + Interacción Gen-Ambiente (G×E, por sus siglas en inglés: Gene-Environment Interaction). Se indica la herramienta utilizada para evaluar la calidad del material seleccionado.

Procedimiento para la recolección de datos

La extracción de datos se realizó por todos los autores de forma independiente mediante un formulario estandarizado en hoja de cálculo (Microsoft Excel 2021). Las discrepancias se resolvieron por consenso con revisión del artículo fuente. Las variables extraídas sistemáticamente fueron: autor(es), año, país, diseño de estudio, tamaño de muestra, edad de las participantes, criterio de definición del estado menopáusico, índice de masa corporal, presencia de obesidad, y niveles de estrógenos, tipificación del CM, método diagnóstico, magnitud del riesgo de CM, y el resultado principal y la conclusión del estudio.

En los estudios que lo reportaron, se extrajeron además medidas de efecto individuales (hazard ratios, odds ratios e intervalos de confianza) para evaluar la dirección, magnitud y consistencia de los hallazgos entre estudios, sin combinarlos estadísticamente.

Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los niveles de riesgo de sesgo se establecieron *a priori* conforme a criterios adaptados de Richardson y col. (2014): riesgo bajo ≥ 70 % de criterios cumplidos, riesgo moderado entre 50 % y 69 %, y riesgo alto < 50 %.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 23 artículos incluidos (Figura 1), 19 corresponden a estudios analíticos primarios y 4 a evidencia textual de opinión de expertos (Tabla 2), y fueron evaluados con 9 herramientas distintas según su diseño.

De los 19 estudios analíticos analizados, se evaluaron 11 estudios utilizando la JBI Checklist para estudios de cohorte (Barker y col., 2025), de los cuales, 10 mostraron un bajo riesgo de sesgo y una alta calidad metodológica, con porcentajes de cumplimiento que variaron entre 72.7 % y 81.8 %. Solo Lee y col. (2025), obtuvieron un riesgo y una calidad metodológica moderada, con un 63.9 % de cumplimiento de los criterios.

Poorolajal y col. (2021) en su estudio obtuvieron una calidad y riesgo moderado (Tabla 2). Las principales limitaciones identificadas fueron: exhaustividad limitada de la estrategia de búsqueda, descripción insuficiente del proceso de evaluación del riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos; y evaluación incompleta del sesgo de publicación. Esta investigación fue incluida en consenso por ser la única revisión sistemática con metaanálisis disponible en el periodo de búsqueda que cuantifica directamente la magnitud de la asociación entre obesidad y riesgo de CM posmenopáusico (RR 1.18; IC 95 %: 1.13 a 1.24; $P < 0.001$).

Hao y col. (2023) obtuvieron 85.0 % de los criterios acatados, lo que correspondió a una calidad alta y un riesgo bajo (Tabla 2). Los ítems cumplidos incluyeron: una explicación clara desde el inicio del tipo de estudio (aleatorización mendeliana de dos muestras), las razones por las que se eligió este tipo de estudio y qué preguntas de investigación se responderían. Las principales fortalezas metodológicas del estudio de Jung y col. (2021) fueron: el control riguroso de la estratificación poblacional mediante componentes principales de ascendencia y la calidad en la genotipificación en 6 plataformas GWAS armonizadas.

Thompson y col. (2021) obtuvieron una calidad metodológica y un riesgo de sesgo moderado (66.7 %), utilizando para la evaluación de calidad metodológica la lista de JBI para estudios Cuasiexperimentales. Sin embargo, dado el diseño *in vitro/in vivo*, de dicha investigación, los ítem fueron adaptados operacionalmente para evaluar variables de laboratorio (homogeneidad líneas celulares, cepas, control de condiciones, entre otros). Las principales limitaciones identificadas fueron: ausencia de caracterización clínica completa de las pacientes donantes de tejido adiposo por grupo de IMC, diseño de medición única postexposición sin mediciones pretratamiento, y análisis estadístico con $n = 3$ replicados biológicos sin corrección por comparaciones múltiples, lo que incrementa el riesgo de resultados falsos positivos.

Stordal y col. (2024) es un resumen (overview) derivado de la Breast Cancer UK Cancer Prevention Conference (Conferencia de prevención del cáncer de mama en Reino Unido), una síntesis narrativa de las posiciones colectivas de 14 expertos sobre el riesgo y la prevención del CM, sin protocolo de búsqueda sistemática, criterios de inclusión predefinidos ni evaluación formal de la calidad de los estudios revisados. Por tanto, no cumple los criterios de una revisión sistemática y fue evaluado como evidencia textual.

Dimauro y col. (2021) obtuvieron calidad moderada con el cumplimiento del 66.7 % que contiene la guía JBI para este tipo de estudio. Las principales limitaciones identificadas fueron: ausencia total de descripción de la estrategia de búsqueda o de criterios de selección de los estudios referenciados; tratamiento narrativo acumulativo de la evidencia, sin análisis crítico acerca de las discrepancias en los resultados disponibles en la literatura; y ausencia de declaración formal de conflictos de interés y de financiamiento, lo que constituye la única limitación de transparencia no presente en los otros 3 artículos de evidencia textual incluidos.

Desarrollo del tema

En la Tabla 3 se detalla una síntesis de las características más relevantes de los estudios incluidos. Dado que la heterogeneidad clínica y metodológica impidió la realización de un metaanálisis, los datos cuantitativos presentados en esta sección corresponden a estimadores individuales de cada estudio y no deben interpretarse como cifras directamente comparables entre sí. La fuerza del lenguaje utilizado refleja el nivel de evidencia del diseño de estudio que respalda cada afirmación: las afirmaciones categóricas corresponden a estudios de cohorte prospectiva con bajo riesgo de sesgo o análisis secundarios de ECA, mientras que el lenguaje condicional se emplea para hallazgos provenientes de estudios transversales, experimentales *in vitro* o revisiones narrativas, cuyo diseño no permite inferencia causal directa.

Obesidad, riesgo de CM y estado menopáusico
Varios estudios han sugerido una relación entre obesidad y el riesgo de desarrollar CM. Poorolajal y col. (2021) demostraron que la obesidad se asoció a un incremento de 18 % en el riesgo de desarrollar CM después de la menopausia (RR 1.18; IC 95 %: 1.13 a 1.24; $P \leq 0.001$). De forma similar, Klintman y col. (2022), encontraron que, a mayor IMC, mayor riesgo de CM invasivo. La evidencia de que un IMC determinado por la genética puede causar CM en la posmenopausia, respaldada por estudios de aleatorización mendeliana, aporta evidencia de una relación causal (Hao y col., 2023). Los estudios sugieren que esta asociación es específica de la etapa posmenopáusica, ya que, en esta fase, la obesidad aumenta el riesgo de CM (cuartil más alto de masa grasa corporal frente al más bajo: HR 1.54; IC 95 %: 1.35 a 1.76), mientras que en la premenopáusica no se observa este efecto (HR 1.00; IC 95 %: 0.80 a 1.25), debido a que tras la menopausia el tejido adiposo toma el lugar del ovario como fuente principal de estrógenos (Cao y col., 2023). Dichos resultados son consistentes con los hallazgos de Fadhila y col. (2021) en su metaanálisis, quienes encontraron que las mujeres obesas tuvieron 1.52 veces más probabilidad de desarrollar CM posmenopáusico comparado con mujeres de peso normal (OR = 1.52; IC 95 %: 1.17 a 1.98; $P = 0.002$). Asimismo, Dehesh y col. (2023), en su revisión sistemática y meta-análisis, reportaron una OR combinada de 1.26 (IC 95 %: 1.19 a 1.34) para la asociación entre obesidad y CM posmenopáusico, con significancia estadística ($P \leq 0.001$), y una OR de 0.93 (IC 95 %: 0.85 a 1.1) en mujeres premenopáusicas, sin significancia estadística, lo que concuerda con la ausencia de efecto en esa etapa descrita en la sección analizada.

Índice cintura-cadera (ICC) y grasa corporal
El ICC puede llegar a ser un predictor más eficiente que el IMC para el CM en mujeres posmenopáusicas, ya que aporta información de riesgo independiente de la obesidad general. Tras ajustar por el IMC, el ICC se mantuvo positivamente asociado con el riesgo de

■ Tabla 3. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática con síntesis narrativa crítica sobre obesidad, desregulación estrogénica y cáncer de mama posmenopáusico.
Table 3. Characteristics of studies included in the systematic review with critical narrative synthesis on obesity, estrogen dysregulation, and postmenopausal breast cancer.

Diseño de estudio	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva
Autor(es) y año	Amadou y col. (2024)	Gathirua-Mwangi y col. (2022)	Houghton y col. (2021)	Macis y col. (2024)
País	Reino Unido	EE. UU.	EE. UU.	Internacional / Multinacional (18 países)
Tamaño de muestra	176 686	31 028	96 746	1 200
Edad (años)	≥ 55	≥ 50	50 a 80 (posmenopáusicas al análisis)	40 a 70
Criterio de menopausia	Autorreporte: periodos detenidos ≥ 1 año antes del reclutamiento; o edad > 55 años; o ooforectomía bilateral. Sin verificación bioquímica (FSH)	Amenorrea ≥ 12 meses	Amenorrea ≥ 12 meses (autorreporte cuestionarios bienales NHS); o ooforectomía bilateral; o histerectomía sin ooforectomía bilateral con edad ≥ 54 a 56 años. EE.UU., cohortes NHS/NHS II	Amenorrea ≥ 12 meses y/o FSH > 30 UI/L; ooforectomía bilateral documentada (criterios IBIS-II). Verificación bioquímica en casos de histerectomía
IMC (kg/m ²)	Media: 26.8 (DE 4.9); Rango: 18.5 a 45+	IMC elevado	Media: 26.2 (DE 5.1); WHR: 0.83 (DE 0.08)	≥ 30 obesidad; < 30 no obesas
Presencia de obesidad	Variable (normal, sobrepeso, obesidad)	No evaluado	Obesidad	Obesidad
Niveles de estrógenos	No evaluado	No evaluado	No evaluado	Estradiol sérico ↑ SHBG ↓; adiponectina ↓
Tipificación de cáncer de mama	CM invasivo (todos los subtipos); análisis no estratificado por subtipo molecular	RE+ (análisis estratificado por estado de receptor); RE- también evaluado separadamente	CM invasivo (todos los subtipos); análisis también estratificado por RE+/RE	CM invasivo incidente (todos los subtipos); predominantemente RE+ por naturaleza de la cohorte de prevención
Método diagnóstico	Registros nacionales de cáncer (UK National Cancer Registry); confirmación por ICD-10 códigos C50	Registros estatales de cáncer (linkage con registros); confirmación histopatológica cuando disponible	Registros estatales de cáncer; confirmación histopatológica por revisión de registros médicos	Diagnóstico confirmado por histopatología; seguimiento activo en ensayo IBIS-II; registros locales de cáncer

Continúa...

Riesgo de cáncer de mama	Elevado (ICC es predictor más fuerte que IMC)	Elevado (asociación positiva con CM-RE+)	HR 1.15; IC 95 %: 1.00 a 1.32; P = 0.006 (índice cintura-cadera, quintil más alto vs más bajo, ajustado por IMC, en mujeres posmenopáusicas)	HR 1.71; IC 95 %: 1.03 a 2.86; P = 0.04 (obesidad, BMI > 30 vs ≤ 30, en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo; modelo de Cox ajustado)
Resultado principal y conclusión	La adiposidad central (WHR) predice mejor el riesgo que el IMC. La distribución de grasa (visceral) es más importante que la masa adiposa total	El IMC elevado es factor de riesgo significativo para CM-RE+ en población afroamericana. El riesgo asociado a obesidad es consistente en población históricamente subrepresentada	La adiposidad central (ICC) predice el riesgo de CM posmenopáusico de forma independiente del IMC; la distribución de la grasa, no solo su cantidad, resulta relevante para la estimación del riesgo	La obesidad incrementó el riesgo de CM posmenopáusico (~71 %); el aumento de adiponectina mostró un efecto protector independiente (HR 0.60), sin actuar como mediador de la asociación obesidad-cáncer
Diseño de estudio	Cohorte prospectiva	Cohorte retrospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva
Autor(es) y año	Wang y col. (2025)	Harborg y col. (2023)	Klintman y col. (2022)	Schindler y col. (2024)
País	Reino Unido	Dinamarca	Suecia	EE. UU.
Tamaño de muestra	74 763 mujeres (22 257 mujeres premenopáusicas y 52 506 posmenopáusicas)	13 230	42 357	1 110
Edad (años)	40 a 69	58 a 70	62	≥ 18 años; categorizada en < 60 y ≥ 60 años al diagnóstico
Criterio de menopausia	Autorreporte validado (UK Biobank); edad ≥ 50 años como punto de corte para casos posmenopáusicos en seguimiento. Sin verificación bioquímica (FSH) ni amenorrea ≥ 12 meses	Confirmación clínica registrada DBCG; criterio de elegibilidad para inhibidores de aromatasa	Autorreporte mediante cuestionario web; sin verificación bioquímica (FSH) declarada	No aplica como criterio de inclusión. Muestra mixta (≥ 18 años); edad al diagnóstico categorizada como < 60 o ≥ 60 años. Estado menopáusico no declarado como variable
IMC (kg/m²)	< 25 con grasa > 33 % NWO; ≥ 30 tradicional	25 a 29.9 sobrepeso; 30 a 34.9 obesidad; ≥ 35 severa	< 25 normal; 25 a 29.9 sobrepeso; ≥ 30 obesidad	< 25 normal; 25 a 29.9 sobrepeso; ≥ 30 obesidad
Presencia de obesidad	Obesidad de peso normal y obesidad tradicional	Sobrepeso, obesidad, obesidad severa	Normal, sobrepeso, obesidad	Obesidad

Continúa...

Niveles de estrógenos	No evaluado	Producción residual a pesar de IA	No evaluado	No evaluado
Tipificación de cáncer de mama	CM invasivo (todos los subtipos; análisis no estratificado)	RE+ obligatorio (receptor hormonal positivo HR+); HER2 no especificado; estadios I-III	CM invasivo (todos los subtipos incluidos); no estratificación por subtipo molecular en análisis principal	Todos los subtipos incluidos en revisión; análisis de interacción obesidad-raza en pronóstico
Método diagnóstico	Registros nacionales de cáncer (UK Cancer Registry); confirmación histopatológica	Registro Danés de Cáncer de Mama (DBCG); confirmación histopatológica obligatoria; clasificación IHC para receptores	Registro sueco de cáncer; confirmación histopatológica obligatoria (patología de rutina)	Confirmación histopatológica en estudios primarios; registros oncológicos
Riesgo de cáncer de mama	HR 1.19; IC 95 %: 1.08 a 1.31; $P \leq 0.05$ (obesidad de peso normal: IMC normal de 18.5 kg/m ² a 24.9 kg/m ² con grasa corporal > 33.3 %, en mujeres posmenopáusicas)	HR 1.18; IC 95 %: 1.01 a 1.37; $P \leq 0.05$ (obesidad y riesgo de recurrencia de CM obesidad severa: HR 1.32; IC 95 %: 1.08 a 1.62; $P \leq 0.05$)	Elevado (HR 1.13 sobrepeso; HR 1.19 obesidad)	Raza negra y peor supervivencia libre de progresión en tumores estadio 0–II, en mujeres obesas (HR 2.19; IC 95 %: 1.06 a 4.51) y no obesas (HR 2.11; IC 95 %: 1.05 a 4.21); $P \leq 0.05$. La obesidad por sí sola no se asoció con peor pronóstico
Resultado principal y conclusión	El exceso de grasa corporal con IMC normal (obesidad de peso normal) eleva el riesgo de CM posmenopáusico; el IMC no capta este riesgo, lo que respalda incorporar la composición corporal en la evaluación	La obesidad previa al diagnóstico se asoció con mayor riesgo de recurrencia de CM, aumentando con la severidad de la obesidad; el efecto fue modulado por características de la paciente, el tumor y el tratamiento	Relación dosis-respuesta: mayor IMC, mayor riesgo de CM invasivo. El incremento de riesgo es proporcional al grado de exceso ponderal	La raza negra predijo peor supervivencia libre de progresión en estadios tempranos, con o sin obesidad; la obesidad por sí sola no afectó el pronóstico, evidenciando una interrelación compleja entre ambos factores
Diseño de estudio	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Ensayo clínico aleatorizado
Autor(es) y año	Ye y col. (2022)	Cao y col. (2023)	Lee y col. (2025)	Chlebowski y col. (2024)
País	Australia	China	Corea	EE. UU.
Tamaño de muestra	6 761	245 009 mujeres (75 284 premenopáusicas y 169 725 posmenopáusicas)	10 125	63 330 mujeres posmenopáusicas

Continúa...

Edad (años)	45 a 75	37 a 73	≥ 50	50 a 79
Criterio de menopausia	Autorreporte de menopausia validado en ProF-SC	PMW: Amenorrea ≥ 12 meses y FSH > 40 UI/L; PreMW: Ciclos menstruales regulares	Edad ≥ 50 años y/o menopausia confirmada clínicamente (registros médicos)	Amenorrea ≥ 12 meses
IMC (kg/m²)	Media: 25.9 (DE 4.8)	PMW: < 24, 24 a 27.9, ≥ 28	< 18.5, 18.5 a 22.9, 23 a 24.9, 25 a 29.9, ≥ 30	≥ 30 obesidad; 25 a 29.9 sobrepeso; 18.5 a 24.9 normal
Presencia de obesidad	Obesidad	Obesidad	Obesidad	Obesidad
Niveles de estrógenos	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Tipificación de cáncer de mama	CM invasivo (todos los subtipos); No estratificación por subtipo molecular	CM invasivo (todos los subtipos); análisis estratificado por estado menopáusico, no por subtipo molecular	RE+/HER2- (Luminal A y Luminal B HER2-); estadios I-III; tipo histológico predominantemente ductal invasivo	Todos los subtipos de CM (análisis no estratificado por subtipo molecular)
Método diagnóstico	Registros de cáncer; confirmación histopatológica	Registros regionales de cáncer (China); confirmación histopatológica obligatoria	Confirmación histopatológica obligatoria; IHQ para receptores (RE, RP, HER2); Ki-67 para clasificación Luminal	Registros médicos WHI; diagnóstico confirmado por médicos del estudio; registros de mortalidad
Riesgo de cáncer de mama	Elevado	Mayor masa grasa corporal asociada con mayor riesgo de CM posmenopáusico (HR 1.54; IC 95 %: 1.35 a 1.76 vs ausencia de efecto en premenopáusicas (HR 1.00; IC 95 %: 0.80 a 1.25)	Asociado a características tumorales adversas	Mortalidad por CM: HR 1.44; IC 95 %: 1.02 a 2.04; P = 0.03 (ajustado por IMC). Incidencia: sin asociación significativa (P = 0.42)
Resultado principal y conclusión	El peso corporal absoluto es mejor predictor de riesgo que el IMC en posmenopausia	La asociación entre adiposidad y CM es específica de la etapa posmenopáusica. En premenopausia el riesgo no se incrementa, lo que refuerza el papel del tejido adiposo como fuente estrogénica tras la menopausia	El IMC alto se asocia con receptor de progesterona bajo/negativo. La obesidad puede influir en biología tumoral generando fenotipos más agresivos	El síndrome metabólico incrementa mortalidad por CM independiente de IMC. La disfunción metabólica es factor pronóstico adverso más allá de la adiposidad

Continúa...

Diseño de estudio	Estudio casos y controles	Transversal analítico	Transversal analítico	Revisión sistemática y metaanálisis
Autor(es) y año	Dashti y col. (2022)	Cho y col. (2021)	Geczik y col. (2022)	Poorolajal y col. (2021)
País	EE. UU.	EE. UU.	Ghana	Irán
Tamaño de muestra	188 casos de CM, 285 controles	196	585	19 413 702 participantes (18 cohortes prospectivas PMW)
Edad (años)	≥ 50	El artículo no reporta la edad media ni el rango de edad en el abstract ni en el texto principal accesible	≥ 50	No especificado
Criterio de menopausia	Amenorrea ≥ 12 meses (criterios WHI)	Amenorrea ≥ 12 meses espontánea, ooforectomía bilateral, o niveles de FSH en rango posmenopáusico en mujeres con histerectomía	FSH > 25.8 UI/L; amenorrea ≥ 12 meses	No especificado por los autores. Variable según cohorte (predominantemente edad ≥ 50 años y/o amenorrea ≥ 12 meses)
IMC (kg/m ²)	Casos: 28.4 Controles: 26.8	Media: 29.8 (RIC: 25.8 a 35.2)	Media: 27.8 (DE 5.6); WHR: 0.89 (DE 0.08)	≥ 30 vs < 25
Presencia de obesidad	Obesidad	Obesidad	Obesidad	Obesidad
Niveles de estrógenos	Estradiol libre ↑	No evaluado	Alteración cualitativa: ↓ metabolitos 2-OH protectores, ↑ metabolitos 16-OH proliferativos	No evaluado
Tipificación de cáncer de mama	RE+ obligatorio (casos); estadio no especificado; predominantemente ductal invasivo	Tejido mamario normal adyacente a CM; subtipos variables del tumor primario (no especificado en análisis transcriptómico)	Casos: RE+, RE-, mixto; controles: sin CM; análisis de metabolismo no específico por subtipo	CM invasivo (todos los subtipos incluidos en metaanálisis)
Método diagnóstico	Confirmación histopatológica WHI; registros médicos validados; IHQ para receptores	Biopsias de tejido mamario durante cirugía; análisis histopatológico de normalidad del tejido	Casos confirmados por histopatología; controles sin historia de CM; registro hospitalario	Registros de cáncer poblacionales; confirmación histopatológica en estudios primarios

Continúa...

Riesgo de cáncer de mama	Elevado (mediado 47 % por estradiol, insulina, leptina, PCR)	Elevado (cambios prooncogénicos locales)	Elevado	Obesidad asociada con mayor riesgo de CM posmenopáusico (RR 1.18; IC 95 %: 1.13 a 1.24; P ≤ 0.001)
Resultado principal y conclusión	El estradiol libre media 29 % del efecto oncogénico; efecto conjunto de biomarcadores 47 %. Un tercio del riesgo opera vía hiperestrogenismo; dos tercios vía vías metabólicas complementarias	Los biomarcadores sistémicos de obesidad correlacionan con transcriptoma prooncogénico mamario. El estado metabólico de obesidad "reprograma" el tejido mamario hacia carcinogénesis	La obesidad altera metabolismo estrogénico: menos metabolitos protectores, más carcinogénicos (ratio 2-OH/16-OH disminuido)	La obesidad incrementa un 18 % el riesgo de CM posmenopáusico. Factor de riesgo modificable consistente en mujeres posmenopáusicas
Diseño de estudio	Aleatorización mendeliana	GWAS+ G×E	Cuasiexperimental	Evidencia textual: opinión de expertos
Autor(es) y año	Hao y col. (2023)	Jung y col. (2021)	Thompson y col. (2021)	Brown, 2021
País	Internacional	EE. UU.	EE. UU.	EE. UU.
Tamaño de muestra	No especificado	16 088	Células CM-RE+ (MCF-7, T47D)	Tamaño no especificado, mujeres posmenopáusicas con CM-RE+
Edad (años)	≥ 50	50 a 79	No aplica	No especificado
Criterio de menopausia	Variable según consorcios GWAS	Amenorrea ≥ 12 meses (criterios WHI); edad 50 -79 años. Muestra restringida a la ascendencia no hispana blanca	No aplica (líneas celulares; contexto posmenopáusico inferido por RE+)	Revisión de literatura (contexto general posmenopáusico)
IMC (kg/m²)	Genéticamente determinado	No especificado	No especificado	No especificado
Presencia de obesidad	Obesidad (genética)	Obesidad	Secretoma de tejido adiposo obeso	Obesidad presente
Niveles de estrógenos	No evaluado	No evaluado	No evaluado	Estrógenos ↑
Tipificación de cáncer de mama	Análisis estratificado: RE+, RE-, todos los CM; mayor efecto causal en RE+	CM invasivo (todos los subtipos); análisis genético no estratificado por subtipo molecular	RE+ (líneas celulares MCF-7 y T47D; Luminal A fenotipo)	RE+ (receptor de estrógeno positivo)
Método diagnóstico	Registros de consorcios GWAS; confirmación histopatológica en estudios fuente	Registros WHI; confirmación por registros médicos y patología	Líneas celulares establecidas (caracterización molecular previa publicada)	Revisión de literatura científica (estudios previos con diversos métodos)

Continúa...

Riesgo de cáncer de mama	Elevado	Elevado (modulado por interacciones genéticas)	Elevado (proliferación celular aumentada)	Elevado
Resultado principal y conclusión	El IMC genéticamente determinado confirma relación causal obesidad→CM-RE+	Las interacciones gen-obesidad modulan susceptibilidad individual al riesgo de CM. Base genética explica por qué algunas mujeres obesas tienen mayor riesgo que otras	El secretoma de tejido adiposo obeso activa vías mTOR y LAT1 en células CM-RE+	La aromatasa en el tejido adiposo es la vía principal de producción estrogénica posmenopáusica. El tejido adiposo obeso produce estrógenos que impulsan el desarrollo de CM-RE+
Diseño de estudio	Evidencia textual: opinión de expertos	Evidencia textual: opinión de expertos	Evidencia textual: opinión de expertos	
Autor(es) y año	Naaman y col. (2022)	Stordal y col. (2024)	Dimauro y col. (2021)	
País	EE. UU.	Reino Unido	Italia	
Tamaño de muestra	No especificado	Tamaño no especificado, mujeres posmenopáusicas	No especificado	
Edad (años)	No especificado	No especificado	No aplica. Evidencia textual: opinión de expertos; edad variable según los estudios primarios revisados	
Criterio de menopausia	No especificado	Revisión de literatura (cese función ovárica)	No aplica. Evidencia textual: opinión de expertos, sin participantes propias; criterios de menopausia variables según los estudios primarios incluidos en la síntesis	
IMC (kg/m²)	Estado posmenopáusico general	IMC alto	No especificado	
Presencia de obesidad	No especificado	Obesidad	Obesidad	
Niveles de estrógenos	Estradiol sérico ↑ Estradiol libre ↑ SHBG ↓	Estrógenos ↑	Estrógenos ↓ SHBG↑ con ejercicio con aeróbico	

Continúa...

Tipificación de cáncer de mama	RE+ (enfoque en subtipos hormonales)	Predominantemente RE+ (enfoque en subtipos hormonales)	RE+ (enfoque en subtipos hormonales en contexto de prevención)	
Método diagnóstico	Revisión de mecanismos moleculares y estudios epidemiológicos	Revisión de estudios epidemiológicos con diversos métodos diagnósticos	Revisión de ensayos clínicos con diversos métodos diagnósticos	
Riesgo de cáncer de mama	Elevado	Elevado	Disminuido con intervención de ejercicio	
Resultado principal y conclusión	La obesidad genera hiperestrogenismo, hiperinsulinemia y desregulación de adipocinas. El microambiente metabólico de obesidad favorece carcinogénesis mamaria	El tejido adiposo reemplaza al ovario como fuente estrogénica tras menopausia. En posmenopausia, mayor masa adiposa equivale directamente a mayor exposición estrogénica	El ejercicio reduce estrógenos endógenos 10 % a 15 % en mujeres posmenopáusicas. La actividad física modula favorablemente el perfil hormonal reduciendo riesgo	

Abreviaturas: aHR, adjusted hazard ratio (razón de riesgo ajustado); BWHS, Black Women's Health Study (Estudio de Salud de Mujeres Negras); CM, cáncer de mama; DBCG, Danish Breast Cancer Group (Grupo Danés de Cáncer de Mama); dbGaP, database of Genotypes and Phenotypes (Base de datos de Genotipos y Fenotipos); DE, desviación estándar; DXA, absorciometría dual de rayos X; FSH, hormona foliculoestimulante; GWAS, genome-wide association study (estudio de asociación de genoma completo); HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HR, hazard ratio (razón de riesgo); HR+, receptor hormonal positivo; IA, inhibidores de aromatasa; IC, intervalo de confianza; ICC, índice cintura-cadera; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th Revision (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10a edición); IHQ, inmunohistoquímica; IMC, índice de masa corporal; LAT1, L-type amino acid transporter 1 (transportador de aminoácidos tipo L1); mTOR, mammalian target of rapamycin (diana de rapamicina en mamíferos); NHS, Nurses' Health Study (Estudio de la Salud de Enfermeras); NWO, normal weight obesity (obesidad de peso normal); OR, odds ratio (razón de momios); PCR, proteína C Reactiva.

CM posmenopáusico (HR 1.15; IC 95 %: 1.00 a 1.32; P = 0.006), mientras que en este mismo análisis el IMC perdió parte de su asociación al considerar la CC (Houghton y col., 2021).

La grasa visceral tiene un mayor efecto que la masa corporal total. La obesidad evidenciada por el porcentaje de grasa corporal en peso normal (IMC < 25 kg/m², grasa > 33 %) incrementa la probabilidad de CM posmenopáusico (HR 1.19; IC 95 %: 1.08 a 1.31; P ≤ 0.05), afectando entre el 15 % y el 30 % de las mujeres posmenopáusicas no detectadas por el IMC tradicional (Wang y col., 2025). En este sentido, el peso absoluto podría predecir de forma más eficiente el riesgo de desarrollar

CM que el IMC en esta población (Ye y col., 2022).

La obesidad central, más que la obesidad general, evaluada por IMC, se asocia con un fenotipo tumoral más agresivo en mujeres con CM, lo cual es consistente con la superioridad del ICC como predictor de riesgo respecto al IMC (Sampaio-de-Andrade y Postorivo-Nauman, 2023).

Asimismo, Dehesh y col. (2023), plantearon como limitación de su metaanálisis no haber considerado medidas de distribución de grasa como la CC o el ICC, admitiendo que estos indicadores podrían capturar mejor la

adiposidad y su relación con el CM. Por su parte, Silva y col. (2023) indicaron que la adiposidad central fue destacada como posible factor de riesgo independiente en al menos dos estudios de su revisión.

Estrógenos, obesidad y CM

Dashti y col. (2022), en un estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva, evaluaron la mediación biológica de la asociación entre obesidad y CM receptor de estrógeno positivo (RE+) específicamente. En este subtipo tumoral, el estradiol libre explicó el 29 % de dicha asociación, mientras que otros biomarcadores, insulina, leptina y proteína C reactiva (PCR) explicaron en conjunto el 47 % del riesgo total mediado biológicamente; aproximadamente un tercio de esta mediación se atribuyó al hiperestrogenismo y los dos tercios restantes a vías metabólicas. Estos porcentajes de mediación son específicos para CM RE+ y no deben extrapolarse a otros subtipos moleculares.

Geczik y col. (2022), en un estudio transversal, las mujeres posmenopáusicas presentaron niveles séricos más altos de estradiol (15.8 pg/mL vs 12.4 pg/mL) y más bajos de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés: Sex Hormone-Binding Globulin) (42.3 nmol/L vs 48.7 nmol/L), lo cual sugiere que la obesidad favorece el aumento de los niveles de estrógenos y altera sus mecanismos a nivel molecular. En las mujeres del estudio que presentaban obesidad, se observaron niveles reducidos de la relación “2-hidroxiestrón/16 α -hidroxiestrón” (2-OH/16 α -OH), lo que podría favorecer a la formación de metabolitos carcinogénicos en lugar de los protectores.

Macis y col. (2024) descubrieron que la presencia de obesidad (IMC > 30) incrementó el riesgo de CM posmenopáusico en un 71 % en comparación con las mujeres no obesas (HR 1.71; IC 95 %: 1.03 a 2.86; P = 0.04), y que la baja concentración de adiponectina tuvo una participación en este aumento en el riesgo.

Los hallazgos descritos están respaldados por la revisión sistemática de Sampaio-de-Andrade y Postorivo-Nauman (2023), quienes mencionaron que el tejido adiposo contiene altos niveles de la enzima aromatasa, que convierte andrógenos en estrógenos, y que, en mujeres posmenopáusicas obesas el tejido adiposo se puede convertir en la principal fuente de estrógenos circulantes, siendo este el mecanismo central que vincula obesidad con CM RE+. De forma complementaria, Silva y col. (2023) documentaron que, en mujeres con CM RE+ los niveles de estradiol no conjugado pueden actuar como mediador importante en la relación obesidad y CM, y que biomarcadores como insulina en ayuno, leptina y proteína C reactiva se presentaron más elevados en mujeres obesas con este subtipo tumoral, lo cual concuerda precisamente con los porcentajes de mediación biológica reportados por Dashti y col. (2022). Asimismo, Dhesi y col. (2023) revelaron que la reducción de receptores de SHBG en mujeres obesas posmenopáusicas puede ocasionar niveles más altos de estrógeno libre, mecanismo consistente con los valores de SHBG reportados en esta sección.

Mecanismos de acción de estrógenos en tejido adiposo posmenopáusico

La enzima aromatasa en el tejido adiposo convierte los andrógenos suprarrenales androstenediona y testosterona en los estrógenos estrón y estradiol, respectivamente, con una actividad que depende de la cantidad de grasa, lo que podría establecer una asociación positiva entre el IMC y los niveles séricos de estrógeno en mujeres posmenopáusicas, aunque la linealidad de dicha asociación requiere confirmación mediante estudios con medición directa de la actividad enzimática y reporte de coeficientes de correlación con su nivel de significancia (Brown, 2021; Nauman y col., 2022). La aromatasa presente en el tejido adiposo representa el mecanismo central mediante el cual la obesidad eleva los estrógenos circulantes en mujeres posmenopáusicas, ya que la grasa es un tejido metabólicamente activo con alta concentración de esta enzi-

ma (Sampaio-de-Andrade y Postorivo-Nauman, 2023).

La obesidad se puede llegar a asociar con hiperinsulinemia y desregulación de adipocinas, lo que podría contribuir a la generación de un microambiente metabólico favorable para la progresión tumoral. En este contexto, Thompson y col. (2021) observaron, en modelos *in vitro*, que el secretoma de tejido adiposo de individuos con obesidad se asocia con la activación de mTOR y LAT1 en líneas celulares receptoras de estrógeno (MCF-7 y T47D), lo que sugiere un posible aumento en la proliferación celular. Esto concuerda con Silva y col. (2023) quienes documentaron que la obesidad favoreció la carcinogénesis a través del aumento de leptina, ácidos grasos libres y TNF- α , generando hiperinsulinemia crónica y resistencia a la insulina, que promueven la proliferación celular e inhiben la apoptosis, mecanismos que convergen con la activación de mTOR descrita por Thompson y col. (2021). En otra revisión sistemática, se señala que, la disminución de la actividad física en mujeres mayores de 50 años contribuye a reducir los niveles de insulina e IGF-1, factores que en condiciones de obesidad funcionan de manera mitogénica promoviendo el crecimiento celular (Fadhila y col., 2021).

Cho y col. (2021), mediante un análisis transcriptómico de 196 muestras pareadas de sangre y tejido mamario en un diseño transversal analítico, encontraron que los biomarcadores de obesidad se asociaron con un perfil de expresión genética prooncogénico en tejido mamario, incluso en ausencia de lesiones malignas detectables. Este hallazgo es relevante, porque sugiere que la obesidad podría generar un campo de susceptibilidad carcinogénica a nivel molecular antes de que sean detectables cambios histológicos, aunque la naturaleza transversal del diseño impide establecer la dirección temporal de esta asociación.

Es importante señalar que, los estudios transversales incluidos presentan limitaciones, inherentes a su diseño, que restringen la infe-

rencia causal. En particular, los estudios transversales de Cho y col. (2021) y Geczik y col. (2022), miden exposición y desenlace de forma simultánea, por lo que no es posible establecer si la obesidad precede a perfil prooncogénico identificado o viceversa. Thompson y col. (2021), en un estudio *in vitro* aportaron evidencia sobre mecanismos de acción de las vías biológicas implicadas; sin embargo, sus resultados no son directamente extrapolables al contexto clínico humano debido a la simplificación de los sistemas biológicos experimentales y al reducido número de replicados utilizados.

Interacciones genéticas y susceptibilidad individual al riesgo

Jung y col. (2021), mediante un GWAS con análisis G $\times$ E en 16 088 mujeres posmenopáusicas de la cohorte WHI (WHI, por sus siglas en inglés: Women's Health Initiative), identificaron 88 polimorfismos de nucleótido único (SNPs, por sus siglas en inglés: Single Nucleotide Polymorphism) distribuidos en 10 *loci* genómicos asociados con los niveles de IL-6 y PCR como marcadores de susceptibilidad inflamatoria al CM. Las variantes más relevantes se localizaron en *loci* de los genes IL6, CRP, HNF1A y LEPR, que regulan la producción basal de citocinas proinflamatorias y su modulación metabólica. La susceptibilidad al CM se modifica mediante dos mecanismos complementarios: el efecto directo de los genotipos de riesgo, que genera un estado proinflamatorio constitutivo capaz de activar las vías JAK/STAT3 y aumentar la expresión de aromatasa en el tejido adiposo mamario; y la amplificación por el fenotipo metabólico de obesidad, que potencia de forma multiplicativa el riesgo genético cuando coexiste con adiposidad visceral elevada. El análisis G $\times$ E reveló que la CC y el ICC mostraron interacciones con los genotipos de riesgo más fuertes que el IMC, señalando a la grasa visceral como el componente de la obesidad que amplifica preferentemente el riesgo genético inflamatorio. En sentido contrario, la actividad física regular atenuó el riesgo conferido por los genotipos proinflamatorios, lo que sugiere

que las intervenciones en estilo de vida podrían modular la expresión del riesgo genético. Estos hallazgos indican que la susceptibilidad individual al CM en mujeres posmenopáusicas con obesidad no es uniforme, sino que está determinada por la interacción entre el perfil genético inflamatorio y el microambiente metabólico generado por la adiposidad.

Lee y col. (2025), en una cohorte coreana de más de 10 000 mujeres posmenopáusicas con CM RE+ y HER2-, encontraron que un IMC elevado puede estar asociado con niveles bajos o negativos del receptor de progesterona, sugiriendo que la obesidad puede modificar el comportamiento tumoral y favorecer fenotipos más agresivos.

Schindler y col. (2024) realizaron un estudio de cohorte prospectiva para evaluar cómo la obesidad, la raza y el estadio tumoral influyen en el pronóstico. Los resultados mostraron que la obesidad por sí sola no se asoció de forma independiente con una peor evolución de la enfermedad. Sin embargo, cuando se analizó la combinación de raza y obesidad, las mujeres de raza negra tanto con obesidad (HR 2.19; IC 95 %: 1.06 a 4.51; $P \leq 0.05$) como sin ella (HR 2.11; IC 95 %: 1.05 a 4.21; $P \leq 0.05$) presentaron aproximadamente el doble de riesgo de progresión de la enfermedad en estadios tempranos (0-II), en comparación con mujeres no negras con obesidad. Dehesh y col. (2023) son quienes más directamente abordan la variabilidad geográfica y poblacional en la asociación entre obesidad y CM, reportando que las mujeres asiáticas posmenopáusicas obesas tienen un riesgo considerablemente mayor (OR = 1.49; IC 95 %: 1.32 a 1.69; $P \leq 0.0001$) que las europeas (OR = 1.10; IC 95 %: 0.97 a 1.25; $P = 0.0001$ para heterogeneidad; asociación no significativa), lo cual sugiere que, factores genéticos y de origen genético modifican la magnitud de esta asociación, similar con lo planteado por Schindler y col. (2024) respecto a las diferencias por raza; aunque el estado menopáusico no se mencionó explícitamente como variable en este último estudio, el grupo de edad de ≥ 60 años, que concentra los

hallazgos más importantes, presenta una prevalencia de menopausia natural superior al 95 % según datos poblacionales. Por ello, sus resultados son relevantes en el contexto de esta revisión con la cautela correspondiente (Tabla 3).

Implicaciones pronósticas y respuesta terapéutica

A una muestra de 13 230 mujeres posmenopáusicas y con cáncer RE+ se le administró un tratamiento con inhibidores de aromataasa (Harborg y col., 2023). Se observó que las mujeres con obesidad (IMC 30 kg/m² a 34.9 kg/m²) presentaron un incremento del 18 % en la tasa de recurrencia (HR 1.18; IC 95 %: 1.01 a 1.37; $P \leq 0.05$) y las mujeres con obesidad severa (IMC ≥ 35 kg/m²) un incremento del 32 % (HR 1.32; IC 95 %: 1.08 a 1.62; $P \leq 0.05$), ambas en comparación con las mujeres con peso normal que recibieron el mismo tratamiento. Los investigadores propusieron que el tejido adiposo en exceso mantiene una producción residual de estrógenos mediante la actividad de la enzima aromataasa, lo que compromete la eficacia de los inhibidores de aromataasa al contrarrestar parcialmente su mecanismo de acción. Este hallazgo es clínicamente relevante porque sugiere que la obesidad no solo incrementa el riesgo de desarrollar CM, sino que además compromete la respuesta al tratamiento hormonal en mujeres ya diagnosticadas. Shirdarreh y Pezo (2021) reportaron en su revisión sistemática sobre inhibidores de aromataasa, que 5 de 8 estudios analizados sugieren un impacto negativo de la obesidad sobre la eficacia de estos fármacos, particularmente anastrozol, donde las mujeres con IMC elevado presentaron mayor riesgo de recurrencia.

El síndrome metabólico incrementa la mortalidad independientemente del IMC (HR 1.44; IC 95 %: 1.02 a 2.04; $P = 0.03$), lo que indica que la disfunción metabólica en sí misma determina un pronóstico adverso para el CM (Chlebowski y col., 2024).

Dentro de las terapias propuestas, se ha encontrado que el ejercicio físico reduce los ni-

veles de estrógenos endógenos en un 10 % a 15 % y aumenta la SHBG entre 10 % y 20 %, lo cual ha sido demostrado de forma clínica (Dimauro y col., 2021). Estos datos son consistentes con la revisión sistemática de Sampaio-de-Andrade y Postorivo-Nauman (2023), en donde se menciona que la pérdida de peso, incluyendo la cirugía bariátrica, se asocia con reducción del riesgo de CM, y que la actividad física combinada con dieta equilibrada constituye una medida preventiva con evidencia creciente.

Una mayor expresión de LEPR (receptores de la hormona leptina) en los tumores mamarios se ha relacionado con una mayor masa grasa corporal, lo que ha permitido establecer un vínculo molecular entre la adiposidad y la señalización de leptina (Llanos y col., 2022). Además, proteínas relacionadas con la obesidad (inflamación crónica de bajo grado) han servido también como biomarcadores de riesgo, ya que indican una desregulación inflamatoria y metabólica (Diao y col., 2021). La evidencia científica mostró que otros bio-marcadores inflamatorios (como la proteína C reactiva, interleucina-6 y especies reactivas de oxígeno) se correlacionan positivamente con el estadio tumoral en mujeres RE+, respaldando el papel de la inflamación crónica de bajo grado como determinante pronóstico descrito (Silva y col., 2023).

La obesidad abdominal y el síndrome metabólico se pueden asociar con un pronóstico de supervivencia (Taroeno-Hariadi y col., 2022), mientras que la prostaglandina E2 (PGE2) surge como un mediador lipídico inflamatorio adicional en la carcinogénesis asociada a la obesidad (Kim y col., 2023). En las revisiones sistemáticas analizadas no se abordan específicamente la prostaglandina E2 como mediador lipídico inflamatorio ni la expresión de LEPR como biomarcador molecular de adiposidad tumoral, por lo que estos elementos representan contribuciones más recientes y específicas a nivel de mecanismos de acción, que amplían el marco explicativo disponible en las revisiones de referencia.

Implicaciones clínicas potenciales y líneas emergentes

La siguiente sección no constituye recomendaciones clínicas formales, sino una síntesis exploratoria basada en evidencia emergente, orientada a identificar áreas prioritarias para el diseño de futuras intervenciones e investigaciones con enfoque metabólico y nutricional.

La intervención sobre el estilo de vida constituye la estrategia con mayor respaldo en la literatura para reducir la exposición estrogénica endógena en mujeres posmenopáusicas con obesidad. El ejercicio físico regular ha demostrado reducir los niveles de estrógenos endógenos y aumentar la SHBG, mecanismos directamente relacionados con la reducción del riesgo de CM RE+ (Dimauro y col., 2021). Por su parte, Wiggs y col. (2021), refuerzan esta evidencia al documentar que tanto la dieta como el ejercicio físico modulan de forma sinérgica los niveles de estrógenos endógenos y el perfil metabólico en mujeres posmenopáusicas, con efectos favorables sobre los principales biomarcadores de riesgo oncológico, incluyendo la insulina, la leptina y la adiponectina.

El patrón dietético mediterráneo, con restricción calórica moderada, ha mostrado efectos favorables sobre el perfil hormonal y metabólico en mujeres posmenopáusicas, incluyendo reducción de estrógenos circulantes, mejora de la sensibilidad a la insulina y modulación del perfil de adipocinas (Marino y col., 2023). En una revisión integral sobre riesgo y prevención de CM se señala que las intervenciones dietéticas orientadas a reducir la adiposidad y la inflamación crónica constituyen una de las estrategias preventivas con mayor potencial en mujeres posmenopáusicas, y destacan la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen patrones dietéticos específicos en relación con biomarcadores estrogénicos y de riesgo oncológico (Stordal y col., 2024).

Compuestos bioactivos presentes en alimentos como el resveratrol, los ácidos grasos omega-3

y los índoles derivados de vegetales crucíferos han mostrado, en estudios preclínicos y algunos ensayos clínicos, capacidad para modular vías relacionadas con el riesgo de CM. En particular, el resveratrol ha demostrado en modelos CM RE+ inhibir la actividad de la aromatasa y reducir la proliferación celular estrógeno dependiente mediante la modulación del metabolismo esteroideo (Poschner y col., 2018). Un ensayo clínico piloto en mujeres posmenopáusicas con IMC elevado ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) reportó que la suplementación con resveratrol aumentó en un 10 % los niveles de SHBG y en un 73 % la excreción urinaria de 2-hidroxiestrone, favoreciendo el ratio 2-OH/16 α -OH hacia la vía protectora del metabolismo estrogénico (Chow y col., 2014). Los ácidos grasos omega-3 han mostrado capacidad para modular biomarcadores de riesgo de CM en mujeres posmenopáusicas con hiperplasia citológica en estudios piloto de fase II (Fabian y col., 2015). Los índoles derivados de vegetales crucíferos, en particular el indol-3-carbinol (I3C) y su metabolito activo diindolimetano (DIM), han mostrado efectos antiestrogénicos y antiangiogénicos en modelos preclínicos de CM (Licznarska y col., 2013). Sin embargo, la evidencia clínica en mujeres posmenopáusicas con CM asociado a obesidad es aún limitada, proviene principalmente de estudios piloto de pequeño tamaño muestral, y no permite establecer recomendaciones de uso rutinario fuera de un contexto de investigación controlada.

Amadou y col. (2024), en una cohorte de mujeres posmenopáusicas, demostraron que los fenotipos de composición corporal basados en múltiples variables antropométricas, más allá del IMC aislado, ofrecen una caracterización más precisa del riesgo de CM, identificando patrones de distribución de grasa con implicaciones causales distintas. Como se ha discutido en secciones anteriores, el IMC presenta limitaciones importantes como único indicador de adiposidad, al no distinguir entre masa grasa, masa muscular ni distribución regional de la grasa corporal. La evaluación directa de la composición corporal mediante la absorciometría dual de rayos X

(DXA, por sus siglas en inglés: Dual-energy X-ray Absorptiometry) ha mostrado asociaciones más precisas con el riesgo de CM posmenopáusico que las medidas antropométricas convencionales. En un análisis de 10 931 mujeres posmenopáusicas de la cohorte WHI, la masa grasa total y la masa grasa del tronco medidas por DXA se asociaron con el doble de riesgo de CM invasivo (HR 2.17; IC 95 %: 1.54 a 3.05 y HR 2.20; IC 95 %: 1.55 a 3.14, respectivamente) en comparación con el quintil inferior, asociaciones que persistieron tras el ajuste por IMC y otros factores convencionales de riesgo (Arthur y col., 2020). En este contexto, la bioimpedancia eléctrica (BIA, por sus siglas en inglés: Bioelectrical Impedance Analysis) ha sido validada como método alternativo para la evaluación de la composición corporal en mujeres con CM, demostrando que es posible adaptar sus parámetros a los resultados obtenidos por DXA mediante relaciones matemáticas establecidas, lo que facilita su uso en contextos clínicos con recursos limitados (Baş y col., 2023). La incorporación sistemática de estas herramientas en estudios futuros sobre riesgo de CM permitiría superar las limitaciones del IMC como única métrica de adiposidad, documentadas en varios estudios de esta revisión (Houghton y col., 2021; Ye y col., 2022; Wang y col., 2025) e identificar con mayor precisión el umbral y la distribución de adiposidad a partir de los cuales, el riesgo oncológico se incrementa de forma significativa, una brecha de conocimiento identificada en la literatura reciente sobre obesidad y CM posmenopáusico.

El monitoreo de biomarcadores séricos que reflejan el estado hormonal, metabólico e inflamatorio representa una línea de investigación prometedora para la estratificación del riesgo y la evaluación de la eficacia de intervenciones en mujeres posmenopáusicas con obesidad. Entre los biomarcadores con mayor sustento en la literatura se encuentran el estradiol libre (Geczik y col., 2022) y la SHBG como indicadores del microambiente estrogénico (Dashti y col., 2022), la insulina en ayuno y el índice HOMA-IR como marcadores de re-

sistencia insulínica (Macis y col., 2024), la proteína C reactiva ultrasensible como indicador de inflamación crónica de bajo grado (Diao y col., 2021), y la leptina y la adiponectina como representantes del perfil de adipocinas con mayor implicación en la carcinogénesis mamaria (Llanos y col., 2022; Macis y col., 2024). Naaman y col. (2022) enfatizan que la integración de estos biomarcadores en un panel multiparamétrico permitiría capturar de forma más completa la complejidad del microambiente metabólico-hormonal que subyace a la asociación entre obesidad y CM, superando las limitaciones de los enfoques basados en indicadores antropométricos aislados.

Limitaciones del estudio

La revisión sistemática presenta varias limitaciones relevantes para la interpretación de sus hallazgos. En primer lugar, el protocolo no fue registrado en PROSPERO u otro repositorio, lo que limita la transparencia y trazabilidad; sin embargo, se documentaron detalladamente los métodos siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020 (Page y col., 2021). En segundo lugar, la alta heterogeneidad entre los estudios impidió realizar un metaanálisis. Esta heterogeneidad se manifestó a nivel clínico (diversas definiciones de exposición, desenlaces y características poblacionales), metodológico (coexistencia de diseños como cohortes, estudios transversales, aleatorización mendeliana y estudios genómicos) y estadístico (variabilidad en los estimadores y covariables de ajuste).

En tercer lugar, no se calculó un estadístico formal de concordancia entre revisores durante la evaluación de calidad, aunque se aplicaron herramientas validadas de manera independiente y las discrepancias se resolvieron por consenso. Además, la restricción de la búsqueda al periodo 2019 a 2025 pudo introducir sesgos debido a la cobertura temporal.

La inclusión de Schindler y col. (2024), cuya cohorte abarca mujeres a partir de los 18 años y que no especifica el estado menopáusico co-

mo criterio de inclusión ni como variable de análisis, se justifica porque los hallazgos más relevantes se concentran en el grupo de edad ≥ 60 años, donde la prevalencia de menopausia natural supera el 95 %. Además, este grupo presentó la interacción raza-obesidad estadísticamente significativa. Por ello, se recomienda que los resultados se interpreten con cautela respecto a su aplicabilidad solo a mujeres posmenopáusicas, y además, sus hallazgos sobre la interacción raza-obesidad en el pronóstico del CM deben considerarse como evidencia complementaria, no como evidencia principal de riesgo en mujeres posmenopáusicas.

De los 23 estudios incluidos, 15 no midieron directamente los niveles de estrógenos, ni biomarcadores del metabolismo estrogénico, lo cual limita la capacidad de la síntesis para establecer una relación completa entre adiposidad, disregulación estrogénica y riesgo de CM en todos los estudios. Esta limitación es propia de los diseños de cohortes prospectivas a gran escala, en las que la medición sistemática de biomarcadores séricos no suele estar en el protocolo inicial. Sin embargo, los nueve estudios que sí midieron estos parámetros, incluyendo análisis de mediación causal, estudios transcriptómicos y ensayos clínicos, ofrecen evidencia de mecanismos moleculares que complementan los datos epidemiológicos. Esto representa una fortaleza de la síntesis narrativa, ya que integra diferentes niveles de evidencia para una comprensión más integral del fenómeno.

CONCLUSIONES

En conjunto, los hallazgos de esta revisión sistemática demuestran que, la obesidad posmenopáusica, evaluada más allá del IMC mediante métricas de composición corporal y biomarcadores, se asocia con alteraciones en el microambiente estrogénico, resistencia a la insulina e inflamación crónica de bajo grado, factores que convergen en la promoción de la carcinogénesis mamaria. La evidencia respalda la noción de que el tejido adiposo no actúa únicamente como reservorio energético, sino co-

mo un órgano endocrino activo que contribuye a la producción periférica de estrógenos mediante la actividad de la aromatasa y la modulación de adipocinas (leptina y adiponectina) y mediadores inflamatorios (IL-6 y la PCR), cuyas variantes genéticas modulan adicionalmente la susceptibilidad al riesgo. Los resultados de la presente revisión permiten afirmar que la relación obesidad-CM en mujeres posmenopáusicas no es uniforme ni exclusivamente mediada por el hiperestrogenismo, sino que involucra al menos tres vías paralelas e interconectadas: la vía estrogénica mediada por aromatasa, la vía metabólica mediada por hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, y vía inflamatoria mediada por adipocinas y citocinas proinflamatorias. Dicha distinción tiene implicaciones directas para el diseño de estrategias de prevención, ya que sugiere que intervenciones dirigidas exclusivamente a reducir el IMC podrían ser insuficientes si no abordan simultáneamente la disfunción metabólica y el estado inflamatorio subyacente. Respecto a las intervenciones, la evidencia disponible en el período revisado (2019 a 2025) sugiere que la modificación del estilo de vida, incluyendo patrones dietéticos con componentes antiinflamatorios y actividad física regular podría modular algunos de los mecanismos identificados; sin embargo, esta afirmación debe matizarse ante la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad que evalúen específicamente el efecto de dichas intervenciones sobre el riesgo de CM posmenopáusico en mujeres con obesidad. Los

estudios disponibles son predominantemente observacionales, con una heterogeneidad metodológica sustancial en las métricas de adiposidad empleadas y en los desenlaces evaluados, lo que limita la generalización de los resultados y la formulación de recomendaciones clínicas específicas. Las brechas de conocimiento identificadas señalan la necesidad de estudios longitudinales prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados que: incorporen herramientas de evaluación de la composición corporal más allá del IMC, como DXA y BIA; incluyan paneles de biomarcadores séricos que capturen simultáneamente las vías estrogénica, metabólica e inflamatoria; y representen adecuadamente a poblaciones de diversas ascendencias, dada la variabilidad genética en la susceptibilidad al riesgo documentada por los estudios de asociación genómica incluidos en esta revisión. En suma, la evidencia sintetizada apoya que el abordaje de la obesidad desde una perspectiva metabólico-hormonal integral constituye una dirección prometedora para avanzar en la prevención personalizada del CM posmenopáusico, con la condición de que las estrategias específicas sean validadas mediante investigación de mayor nivel de evidencia.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararon no tener conflictos de intereses de ningún tipo.

REFERENCIAS

- Amadou, A., Freisling, H., Sedlmeier, A. M., Bohmann, P., Fontvieille, E., Weber, A., Konzok, J., Stein, M. J., Peruchet-Noray, L., Jansana, A., Noh, H., His, M., Gan, Q., Baurecht, H., & Fervers, B. (2024). Multi-trait body shape phenotypes and breast cancer risk in postmenopausal women: A causal mediation analysis in the UK Biobank Cohort. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 14(2), 420-432. <https://doi.org/10.1007/s44197-024-00226-4>
- Aromataris, E., Fernandez, R., Godfrey, C. M., Holly, C., Khalil, H., & Tungpunkom, P. (2015). Summarizing systematic reviews: Methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 13(3), 132-140. <https://doi.org/10.1097/XEB.00000000000005>
- Arthur, R. S., Xue, X., Kamensky, V., Chlebowski, R. T., Simon, M., Luo, J., Shadyab, A. H., Neuhausser, M. L., Banack, H., Ho, G. Y. F., Lane, D. S., Pan,

- K., Reding, K. W., Wassertheil-Smoller, S., Dannenberg, A. J., & Rohan, T. E. (2020). The association between DXA-derived body fat measures and breast cancer risk among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Cancer Medicine*, 9(4), 1581-1599. <https://doi.org/10.1002/cam4.2690>
- Barker, T. H., Habibi, N., Aromataris, E., Stone, J. C., Leonardi-Bee, J., Sears, K., Hasanoff, S., Klugar, M., Tufanaru, C., Moola, S., & Munn, Z. (2024). The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for quasi-experimental studies. *JBIEvidence Synthesis*, 22(3), 378-388. <https://doi.org/10.11124/JBIES-23-00268>
- Barker, T. H., Hasanoff, S., Aromataris, E., Stone, J. C., Leonardi-Bee, J., Sears, K., Habibi, N., Klugar, M., Tufanaru, C., Moola, S., Liu, X. L., & Munn, Z. (2025). The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for cohort studies. *JBIEvidence Synthesis*, 23(3), 441-453. <https://doi.org/10.11124/JBIES-24-00103>
- Barker, T. H., Hasanoff, S., Aromataris, E., Stone, J. C., Leonardi-Bee, J., Sears, K., Klugar, M., Tufanaru, C., Moola, S., Liu, X. L., & Munn, Z. (2026). The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for analytical cross-sectional studies. *JBIEvidence Synthesis*, 24(3), 401-408. <https://doi.org/10.11124/JBIES-24-00523>
- Barker, T. H., Stone, J. C., Sears, K., Klugar, M., Tufanaru, C., Leonardi-Bee, J., Aromataris, E., & Munn, Z. (2023). The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBIEvidence Synthesis*, 21(3), 494-506. <https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00430>
- Baş, D., Arıbal, M. E., Vardareli, E., Sönmez, Ö., Oyan, B., Özden, B. Ç., & Sonkaya, A. (2023). Validation of bioelectrical impedance analysis in the evaluation of body composition in patients with breast cancer. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 38(4), 817-829. <https://doi.org/10.1002/ncp.10947>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Brown, K. A. (2021). Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nature Reviews. Endocrinology*, 17(6), 350-363. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00487-0>
- Cao, Y., Xia, B., Zhang, Z., Hu, D., Huang, X., Yuan, J., & Li, F. (2023). Association of body fat distribution and risk of breast cancer in pre- and postmenopausal women. *Obesity Facts*, 16(4), 356-363. <https://doi.org/10.1159/000529834>
- Chlebowski, R. T., Aragaki, A. K., Pan, K., Simon, M. S., Neuhausser, M. L., Haque, R., Rohan, T. E., Wactawski-Wende, J., Orchard, T. S., Mortimer, J. E., Lane, D., Kaunitz, A. M., Desai, P., Wild, R. A., Barac, A., & Manson, J. E. (2024). Breast cancer incidence and mortality by metabolic syndrome and obesity: The Women's Health Initiative. *Cancer*, 130(18), 3147-3156. <https://doi.org/10.1002/cncr.35318>
- Cho, B. A., Iyengar, N. M., Zhou, X. K., Morrow, M., Giri, D. D., Verma, A., Elemento, O., Pollak, M., & Dannenberg, A. J. (2021). Blood biomarkers reflect the effects of obesity and inflammation on the human breast transcriptome. *Carcinogenesis*, 42(10), 1281-1292. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgab066>
- Chow, H. H. S., Garland, L. L., Heckman-Stoddard, B. M., Hsu, C.-H., Butler, V. D., Cordova, C. A., Chew, W. M., & Cornelison, T. L. (2014). A pilot clinical study of resveratrol in postmenopausal women with high body mass index: Effects on systemic sex steroid hormones. *Journal of Translational Medicine*, 12(1), 223. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0223-0>
- Dashti, S. G., Simpson, J. A., Viallon, V., Karahalios, A., Moreno-Betancur, M., Brasky, T., Pan, K., Rohan, T. E., Shadyab, A. H., Thomson, C. A., Wild, R. A., Wassertheil-Smoller, S., Ho, G. Y. F., Strickler, H. D., English, D. R., & Gunter, M. J. (2022). Adiposity and breast, endometrial, and colorectal cancer risk in postmenopausal women: Quantification of the mediating effects of leptin, C-reactive protein, fasting insulin, and estradiol. *Cancer Medicine*

- ne, 11(4), 1145-1159. <https://doi.org/10.1002/cam4.4434>
- Dehesh, T., Fadaghi, S., Seyedi, M., Abolhadi, E., Ilaghi, M., Shams, P., Ajam, F., Mosleh-Shirazi, M. A., & Dehesh, P. (2023). The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: A systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health*, 23(1), 392. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02543-5>
- Diao, S., Wu, X., Zhang, X., Hao, Y., Xu, B., Li, X., Tian, L., Miao, Y., Zhao, X., Ye, F., & Li, J. (2021). Obesity-related proteins score as a potential marker of breast cancer risk. *Scientific Reports*, 11(1), 8230. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87583-3>
- Dimauro, I., Grazioli, E., Antinozzi, C., Duranti, G., Arminio, A., Mancini, A., Greco, E. A., Caporossi, D., Parisi, A., & Di Luigi, L. (2021). Estrogen-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: The role of body composition and physical exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(18), 9834. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189834>
- Fabian, C. J., Kimler, B. F., & Hursting, S. D. (2015). Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Research*, 17(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0571-6>
- Fadhila, S. N., Murti, B., & Widyaningsih, V. (2021). Overweight and obesity as risk factors of breast cancer in premenopausal and postmenopausal women: Meta-analysis. *Journal of Maternal and Child Health*, 6(6), 678-689. <https://doi.org/10.26911/thejmch.2021.06.06.06>
- Gathirua-Mwangi, W. G., Palmer, J. R., Champion, V., Castro-Webb, N., Stokes, A. C., Adams-Campbell, L., Marley, A. R., Forman, M. R., Rosenberg, L., & Bertrand, K. A. (2022). Maximum and time-dependent body mass index and breast cancer incidence among postmenopausal women in the Black Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 191(4), 646-654. <https://doi.org/10.1093/aje/kwac004>
- GBD 2023 Cancer Collaborators (2025). The global, regional, and national burden of cancer, 1990-2023, with forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet*, 406(10512), 1565-1586. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01635-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01635-6)
- Geczik, A. M., Falk, R. T., Xu, X., Ansong, D., Yarney, J., Wiafe-Addai, B., Edusei, L., Dedey, F., Vanderpuye, V., Titiloye, N., Adjei, E., Aitpillah, F., Osei-Bonsu, E., Oppong, J., Biritwum, R., Nyarko, K., Wiafe, S., Awuah, B., Clegg-Lampsey, J. N., ..., & Trabert, B. (2022). Measured body size and serum estrogen metabolism in postmenopausal women: The Ghana Breast Health Study. *Breast Cancer Research: BCR*, 24(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01500-8>
- Hao, Y., Xiao, J., Liang, Y., Wu, X., Zhang, H., Xiao, C., Zhang, L., Burgess, S., Wang, N., Zhao, X., Kraft, P., Li, J., & Jiang, X. (2023). Reassessing the causal role of obesity in breast cancer susceptibility: A comprehensive multi-variable Mendelian randomization investigating the distribution and timing of exposure. *International Journal of Epidemiology*, 52(1), 58-70. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac143>
- Harborg, S., Cronin-Fenton, D., Jensen, M. R., Ahern, T. P., Ewertz, M., & Borgquist, S. (2023). Obesity and risk of recurrence in patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors. *JAMA Network Open*, 6(10), e2337780. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.37780>
- Houghton, S. C., Eliassen, H., Tamimi, R. M., Willett, W. C., Rosner, B. A., & Hankinson, S. E. (2021). Central adiposity and subsequent risk of breast cancer by menopause status. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(7), 900-908. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa197>
- Ioannides, S. J., Barlow, P. L., Elwood, J. M., & Porter, D. (2014). Effect of obesity on aromatase inhibitor efficacy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*, 147(2), 237-248. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3091-7>
- Jung, S. Y., Scott, P. A., Papp, J. C., Sobel, E. M., Pellegrini, M., Yu, H., Han, S., & Zhang, Z. F. (2021). Genome-wide association analysis of proin-

- flammatory cytokines and gene-lifestyle interaction for invasive breast cancer risk: The WHI dbGaP Study. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 14(1), 41-54. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0256>
- Kim, S., Campbell, J., Yoo, W., Taylor, J. A., & Sandler, D. P. (2023). Data from systemic levels of estrogens and PGE2 synthesis in relation to postmenopausal breast cancer risk. American Association for Cancer Research. [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.c.6600537.v1>. Fecha de consulta: 4 de noviembre de 2025.
- Klintman, M., Rosendahl, A. H., Randeris, B., Eriksson, M., Czene, K., Hall, P., & Borgquist, S. (2022). Postmenopausal overweight and breast cancer risk; results from the KARMA cohort. *Breast Cancer Research and Treatment*, 196(1), 185-196. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06664-7>
- Lee, J., Bae, S. J., Kim, H. K., Nam, S. J., Kim, H. J., Bae, S. Y., Park, H. Y., Ko, B. K., Park, J. H., Kwon, Y., Park, Y., Baek, S. H., Kook, Y., Kim, S., Lim, Y. A., Kang, H. J., Kim, D., Jeong, J., & Ahn, S. G. (2025). Body mass index and progesterone receptor in postmenopausal ER-positive/HER2-negative breast cancer: A nation-wide study in Korean breast cancer society and the multi-institutional cohort. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 82, 104515. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2025.104515>
- Licznarska, B. E., Szaefer, H., Murias, M., Bartoszek, A., & Baer-Dubowska, W. (2013). Modulation of CYP19 expression by cabbage juices and their active components: indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethene in human breast epithelial cell lines. *European Journal of Nutrition*, 52(5), 1483-1492. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0455-9>
- Little, J., Higgins, J. P. T., Ioannidis, J. P. A., Moher, D., Gagnon, F., von-Elm, E., Khoury, M. J., Cohen, B., Davey-Smith, G., Grimshaw, J., Scheet, P., Gwinn, M., Williamson, R. E., Zou, G. Y., Hutchings, K., Johnson, C. Y., Tait, V., Wiens, M., Infante-Rivar, C., Golding, J., ..., & Birkett, N. (2009). STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA): an extension of the STROBE statement. *PLoS Medicine*, 6(2), e22. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000022>
- Llanos, A. A. M., Aremu, J. B., Cheng, T. D., Chen, W., Chekmareva, M. A., Cespedes Feliciano, E. M., Qin, B., Lin, Y., Omene, C., Khoury, T., Hong, C. C., Yao, S., Ambrosone, C. B., Bandera, E. V., & Demissie, K. (2022). Greater body fatness is associated with higher protein expression of LEPR in breast tumor tissues: A cross-sectional analysis in the Women's Circle of Health Study. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 879164. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.879164>
- Lukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanislawek, A. (2021). Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers*, 13(17), 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
- Macis, D., Bellerba, F., Aristarco, V., Johansson, H., Guerrieri-Gonzaga, A., Lazzaroni, M., Sestak, I., Cuzick, J., De-Censi, A., Bonanni, B., & Gandini, S. (2024). A mediation analysis of obesity and adiponectin association with postmenopausal breast cancer risk: A nested cohort study in the International Breast Cancer Intervention Study II (IBIS-II) Prevention Trial. *Nutrients*, 16(13), 2098. <https://doi.org/10.3390/nu16132098>
- Marino, P., Pepe, G., Basilicata, M. G., Vestuto, V., Marzocco, S., Autore, G., Procino, A., Gomez-Monterrey, I. M., Manfra, M., & Campiglia, P. (2023). Potential role of natural antioxidant products in oncological diseases. *Antioxidants*, 12(3), 704.
- McArthur, A., Cooper, A., Edwards, D., Klugarova, J., Yan, H., Barber, B. V., Gregg, E. E., Weeks, L. E., & Jordan, Z. (2025). Textual evidence systematic reviews series paper 3: critical appraisal of evidence from narrative, opinion, and policy. *JBIC Evidence Synthesis*, 23(5), 833-839. <https://doi.org/10.1112/JBIES-24-00293>
- Mehmood, S., Yasin, A., Ahmad, I., Abiha Rabab, S., & Muhammad-Soomar, A. (2022). Relationship between obesity, menopausal status and breast cancer risks - A review: Obesity, menopausal status and breast cancer risks. *Pakistan Journal of Health Sciences*, 02-07. <https://doi.org/10.54393/pjhs.v3i07432>

- Mejia-Montilla, J., Reyna-Villasmil, N. y Reyna-Villasmil, E. (2022). Sobrepeso, obesidad y cáncer de mama. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 82(04), 499-510. <https://doi.org/10.51288/00820414>
- Mérida-Ortega, Á., Rothenberg, S. J., Cebrián, M. E., & López-Carrillo, L. (2022). Breast cancer and urinary metal mixtures in Mexican women. *Environmental Research*, 210(112905), 112905. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112905>
- Mérida-Ortega, Á., Gennings, C., Rothenberg, S. J., Cebrián, M. E., & López-Carrillo, L. (2023). Breast cancer molecular subtypes and supervised analysis of urinary metal mixtures in Mexican women. *Exposure & Health*, 15(4), 903-913. <https://doi.org/10.1007/s12403-022-00532-x>
- Moola, S., Munn, Z., Tufanaru, C., Aromataris, E., Sears, K., Sfec, R., Currie, M., Lisy, K., Qureshi, R., Mattis, P., & Mu, P. F. (2020). Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In *JB I Manual for Evidence Synthesis*. JBI.
- Naaman, S. C., Shen, S., Zeytinoglu, M., & Iyengar, N. M. (2022). Obesity and breast cancer risk: The oncogenic implications of metabolic dysregulation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(8), 2154-2166. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac241>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ..., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Poorolajal, J., Heidarimoghis, F., Karami, M., Cheraighi, Z., Gohari-Ensaf, F., Shahbazi, F., Zareie, B., Ameri, P., & Sahraee, F. (2021). Factors for the primary prevention of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Research in Health Sciences*, 21(3), e00520. <https://doi.org/10.34172/jrhs.2021.57>
- Poschner, S., Maier-Salamon, A., Zehl, M., Wackerlig, J., Dobusch, D., Meshcheryakova, A., Mechtcheriakova, D., Thalhammer, T., Pachmann, B., & Jäger, W. (2018). Resveratrol inhibits key steps of steroid metabolism in a human estrogen-receptor positive breast cancer model: Impact on cellular proliferation. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 742. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00742>
- Richardson, J., Loyola-Sanchez, A., Sinclair, S., Harris, J., Letts, L., MacIntyre, N. J., Wilkins, S., Burgos-Martinez, G., Wishart, L., McBay, C., & Martin-Ginis, K. (2014). Self-management interventions for chronic disease: A systematic scoping review. *Clinical Rehabilitation*, 28(11), 1067-1077. <https://doi.org/10.1177/0269215514532478>
- Sampaio-de-Andrade, A., & Postorivo-Nauman, J. V. (2023). Obesity as a risk factor for developing breast cancer: systematic review. *Salud Integral y Comunitaria*, 1, 65. <https://doi.org/10.62486/sic202365>
- Schindler, E. A., Takita, C., Collado-Mesa, F., Reis, I. M., Zhao, W., Yang, G. R., Acosta, L. G., & Hu, J. J. (2024). The interrelationship between obesity and race in breast cancer prognosis: A prospective cohort study. *BMC Women's Health*, 24(1), 312. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03020-3>
- Shirdarreh, M. & Pezo, R. C. (2021). Impact of obesity on clinical outcomes in hormone receptor-positive breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*, 28(3), 755-764. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01213-w>
- Silva, J. G., Cordeiro, G. G. S., Costa, F. B. S., Brock, Y. B., Andrade, A. B. de, Cardoso, H. M. V. L., Alves, J. R. A., Pereira, I. M. M., Figueredo, E. P. R., & Vasconcelos, A. S. de. (2023). Associação entre subtipos intrínsecos de câncer de mama e IMC elevado: revisão sistemática. *Scire Salutis*, 13(2), 113-125. <https://doi.org/10.6008/cbpc2236-9600.2023.002.0010>
- Skrivankova, V. W., Richmond, R. C., Woolf, B. A. R., Yarmolinsky, J., Davies, N. M., Swanson, S. A., VanderWeele, T. J., Higgins, J. P. T., Timpson, N. J., Dimou, N., Langenberg, C., Golub, R. M., Loder, E. W., Gallo, V., Tybjaerg-Hansen, A., Davey Smith, G., Egger, M., & Richards, J. B. (2021). Strengthening the reporting of Observational Studies in Epidemiology using Mendelian randomization:

- The STROBE-MR Statement: The STROBE-MR statement. *The Journal of the American Medical Association*, 326(16), 1614-1621. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18236>
- Stordal, B., Harvie, M., Antoniou, M. N., Bellingham, M., Chan, D. S. M., Darbre, P., Karlsson, O., Kortenkamp, A., Magee, P., Mandriota, S., Silva, E., Turner, J. E., Vandenberg, L. N., & Evans, D. G. (2024). Breast cancer risk and prevention in 2024: An overview from the Breast Cancer UK - Breast Cancer Prevention Conference. *Cancer Medicine*, 13(18), e70255. <https://doi.org/10.1002/cam4.70255>
- Taroeno-Hariadi, K. W., Putra, Y. R., Ariesta, N. F., Sinorita, H., Hardianti, M. S., Widodo, I., & Aryandono, T. (2022). The association between abdominal obesity, metabolic syndrome and survival outcomes in patients with breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 23(9), 3157-3165. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.9.3157>
- Thompson, C., Rahman, M. M., Singh, S., Arthur, S., Sierra-Bakhshi, C., Russell, R., Denning, K., Sundaram, U., & Salisbury, T. (2021). The adipose tissue-derived secretome (ADS) in obesity uniquely induces L-type amino acid transporter 1 (LAT1) and mTOR signaling in estrogen-receptor-positive breast cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6706. <https://doi.org/10.3390/ijms22136706>
- Wang, W., Wang, X., Jiang, Y., Guo, Y., Fu, P., He, W., & Fu, X. (2025). Normal weight obesity, circulating biomarkers and risk of breast cancer: A prospective cohort study and meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 132(2), 203-211. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02906-1>
- Wiggs, A. G., Chandler, J. K., Aktas, A., Sumner, S. J., & Stewart, D. A. (2021). The effects of diet and exercise on endogenous estrogens and subsequent breast cancer risk in postmenopausal women. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 732255. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.732255>
- Ye, Z., Li, S., Dite, G. S., Nguyen, T. L., MacInnis, R. J., Andrulis, I. L., Buys, S. S., Daly, M. B., John, E. M., Kurian, A. W., Genkinger, J. M., Chung, W. K., Phillips, K. A., Thorne, H., Winship, I. M., Milne, R. L., Dugué, P. A., Southey, M. C., Giles, G. G., ..., & Hopper, J. L. (2022). Weight is more informative than body mass index for predicting postmenopausal breast cancer risk: Prospective Family Study Cohort (ProF-SC). *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 185-191. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-21-0164>