

ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y AGRESIVIDAD DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

EDUARDO N. FAURE, MARÍA JIMENA SOUTELO, MARÍA CLARA FRITZ, AYLÉN MARTÍN, YAMILE MUSRI, RUBÉN LUTFI

Servicio de Endocrinología, Complejo Médico Churruca-Visca. Buenos Aires, Argentina

Resumen El objetivo del estudio fue evaluar la asociación del índice de masa corporal (IMC) con las características clínico-patológicas y la recurrencia del carcinoma papilar de tiroides. La cohorte consistió en 208 pacientes con carcinoma papilar de tiroides diagnosticado en 2003-2014, en Buenos Aires, Argentina. El seguimiento fue semestral los primeros 2 años y luego anual. Los pacientes fueron agrupados según el IMC de la siguiente manera: IMC < 18.5 kg/m² (bajo peso); IMC ≥ 18.5 y < 25 kg/m² (peso normal); IMC ≥ 25 y < 30 kg/m² (sobrepeso); IMC ≥ 30 kg/m² (obesidad). Dos patólogos experimentados revisaron todas las muestras para determinar las características del tumor y la extensión de la enfermedad. La recurrencia tumoral fue evaluada mediante diagnóstico por imágenes y confirmación histológica. Se utilizó un análisis de regresión para identificar la asociación del IMC con las características clínico-patológicas del tumor y con la recurrencia. El aumento de 5 puntos en el IMC se asoció significativamente con mayor tamaño tumoral (OR 1.21; IC 95% 1.1-1.5; p = 0.01) y con mayor extensión extranodal de las metástasis cervicales (OR 1.11; IC95% 1.06-1.21; p = 0.03). No se observó asociación entre el aumento del IMC y el riesgo de recurrencia (HR 1.11; IC95% 0.91-1.22). En conclusión, se demostró una asociación directa del IMC con el tamaño tumoral y la extensión extranodal pero no con la recurrencia del tumor.

Palabras clave: índice de masa corporal, carcinoma papilar de tiroides, tiroides, pronóstico, Argentina

Abstract *Association between body mass index and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma.*

The aim of the study was to evaluate the association of the body mass index (BMI) with the clinical-pathological characteristics and the recurrence of papillary thyroid carcinoma. The cohort consisted of 208 patients with papillary thyroid carcinoma diagnosed in 2003-2014, in Buenos Aires, Argentina. The patients were grouped according to the BMI as follows: BMI < 18.5 kg/m² (low weight); BMI ≥ 18.5 and < 25 kg/m² (normal weight); BMI ≥ 25 and < 30 kg/m² (overweight); BMI ≥ 30 kg / m² (obesity). Two experienced pathologists reviewed and cross-checked all pathology specimens to confirm diagnosis, tumor characteristics and extent of the disease. All patients were followed every 6 months for 2 years, and annually thereafter. Recurrences were searched by using diagnostic imaging and histological confirmation when necessary. Regression analysis was applied to define associations of BMI with clinical, pathological, and prognosis features of the disease. A 5-point increase in BMI was significantly associated with tumor size (OR 1.21; 95% CI 1.1-1.5; p = 0.01) and greater extranodal extension in cervical metastases (OR 1.11; 95% CI 1.06-1.21; p = 0.03). The analysis of prognostic variables showed no association between increase in BMI and risk of recurrence (HR 1.11; 95% CI 0.91-1.22). In conclusion, we found that BMI relates directly with tumor size and extranodal extension, but not with recurrence.

Key words: body mass index, papillary thyroid carcinoma, thyroid, prognosis, Argentina

La prevalencia mundial de nódulos tiroideos palpables en áreas iodo suficientes es aproximadamente 5% en mujeres y 1% en hombres. Sin embargo, la ecografía de alta resolución los detecta en 19-68% de individuos seleccionados al azar, con mayor frecuencia en mujeres y ancianos¹. Entre el 7 y el 15% de los pacientes con nódulos presentan cáncer de tiroides, con variaciones según edad, sexo, exposición a radiación y antecedentes

familiares, entre otros factores. La vasta mayoría (hasta 90%) de los cánceres de tiroides (CT) son de tipo diferenciado (CDT), en sus variantes papilar (CPT) y folicular¹.

En los últimos 10 años, la incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado 4.5% por año, una tasa muy superior a la de otros tipos de cáncer, sin un aumento concomitante de la mortalidad². Asimismo, el tamaño tumoral al diagnóstico ha disminuido, hecho atribuible al creciente uso del diagnóstico por imágenes¹. Ciertamente, el rol de la ecografía es fundamental en el diagnóstico del CDT. La detección de imágenes ecográficas altamente sugestivas de cáncer de tiroides permite un diagnóstico precoz, un tratamiento efectivo y un mejor pronóstico a largo plazo³. Sin embargo, el *screening* puede resultar en

Recibido: 7-III-2017

Aceptado: 12-V-2018

Dirección postal: Dr. Eduardo Faure, Av. Santa Fe 2606 3er piso, 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: eduardofaure@gmail.com

sobrediagnóstico, con la detección de tumores pequeños o indolentes que podrían no afectar la morbimortalidad. Por ende, se discute el beneficio de tratamiento precoz del CDT diagnosticado mediante *screening* en adultos asintomáticos.

Por otra parte, el creciente acceso al diagnóstico precoz podría no explicar completamente el incremento en la incidencia, por lo que otros factores etiológicos han sido propuestos, como exposición a disruptores (radiaciones), tóxicos (nitratos), y mayor prevalencia de obesidad¹. Se han formulado varias hipótesis sobre la causa de la asociación entre obesidad y CDT, las que consideran la participación de factores tales como inflamación, estrés oxidativo, hiperinsulinemia y adipoquinas⁴.

La obesidad es un serio problema de salud mundial. En nuestro país, la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles reveló prevalencias tan altas como 37.1% de sobrepeso y 20.8% de obesidad⁵. Múltiples estudios han demostrado que la obesidad se asocia a diversas enfermedades crónicas y es conocida su contribución al desarrollo de cáncer de colon, mama, riñón y endometrio⁶⁻⁸. También es un factor adverso en el pronóstico de varios tipos de carcinomas. El índice de masa corporal (IMC) está asociado significativamente con mayor tasa de mortalidad por cáncer de esófago, colon, hígado, vesícula, páncreas, endometrio, ovario, mama y riñón.

Aunque ha sido abundantemente documentada^{4, 9, 10}, la asociación entre IMC y riesgo de CT continúa siendo objeto de controversia y los mecanismos subyacentes no han sido esclarecidos⁹⁻¹⁴. La hipótesis más señalada es la resistencia a la insulina, la que incluso ha sido avalada por estudios realizados en nuestro país^{15, 16}.

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación del IMC con las características clínico-patológicas y la recurrencia de la enfermedad en casos de CPT en una cohorte de pacientes de Buenos Aires, Argentina.

Materiales y métodos

Fueron incluidos retrospectivamente los pacientes con diagnóstico de CPT realizado entre 2003 y 2014 en el Complejo Médico Churruca-Visca de Buenos Aires. Los criterios de inclusión fueron: 1) diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides, con tiroidectomía total y posterior radio-ablación; 2) seguimiento mínimo: un año post-tratamiento inicial; 3) información del seguimiento disponible. El criterio utilizado para el vaciamiento cervical fue: diagnóstico citológico de metástasis previo a la cirugía o tumores de gran tamaño (T3 y T4 según la clasificación de TNM AJCC)¹⁷.

Fueron revisadas las historias clínicas, los informes quirúrgicos y anatomopatológicos para definir las características clínico-patológicas, tanto al momento del diagnóstico como durante el seguimiento. Se registró la recurrencia tumoral y el estatus de enfermedad al final del seguimiento.

En cada paciente se calculó el IMC a través de la altura y el peso, medidos en la etapa pre-quirúrgica. Se aplicó la clasificación en cuatro grupos de IMC establecida por la Organización

Mundial de la Salud¹⁸, a saber: IMC < 18.5 kg/m² (bajo peso); IMC ≥ 18.5 y < 25 kg/m² (peso normal); IMC ≥ 25 y < 30 kg/m² (sobrepeso); IMC ≥ 30 kg/m² (obesidad). Los niveles séricos de TSH fueron determinados durante la evaluación pre-quirúrgica utilizando el método inmuno-radiométrico (TSH IRMA; Immuno-tech, República Checa). Dos patólogos experimentados revisaron todas las muestras en forma independiente para confirmar el diagnóstico de CPT, las características del tumor y la extensión del mismo. Se utilizó la estadificación *tumor-node-metastasis* (TNM) basada en la 7ma edición UICC/AJCC¹⁷, así como la clasificación de extensión tumoral propuesta por la *American Thyroid Association*¹. Según esta última, los pacientes fueron clasificados en tres grupos: con riesgo bajo, intermedio y alto. Las variables anatomopatológicas analizadas fueron: tamaño tumoral, subtipo histológico, multicentricidad, bilateralidad, extensión extratiroidea, invasión vascular, metástasis ganglionar local y metástasis a distancia.

El seguimiento consistió en evaluaciones clínicas, mediciones séricas de tiroglobulina (Tg), anticuerpos anti-Tg y ecografía cervical cada 6 meses durante 2 años, y luego cada año. La determinación de Tg y anticuerpos anti-Tg se realizó mediante quimioluminiscencia (*Access Ultrasensitive Beckman Coulter*). Ante la identificación de una elevación en los niveles de Tg o anticuerpos anti-Tg, se evaluó la presencia de recurrencia tumoral utilizando métodos de imágenes complementarios y confirmación histológica. La recurrencia tumoral fue definida como la evidencia de enfermedad anatomopatológica en los casos que habían cumplido con los criterios de remisión tumoral⁸. El criterio de remisión se estableció por la ausencia de evidencia clínica e imagenológica del tumor, con niveles de tiroglobulina ≤ 1 ng/ml durante la terapia supresora con levotiroxina y la estimulación, ya fuera mediante la suspensión de la hormona tiroidea o con tirotrófina recombinante humana (rhTSH) y ausencia de anticuerpos anti-Tg. Se definió persistencia estructural a la enfermedad demostrable clínicamente o por estudios de imágenes (ecografía, rastreo corporal total o tomografía computarizada) y persistencia bioquímica al hallazgo de niveles de Tg > 1 ng/ml bajo tratamiento hormonal o luego de la estimulación con ausencia de correlato estructural.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Institución y los pacientes incluidos en el estudio brindaron su consentimiento informado.

Se evaluó la asociación entre el IMC y las características clínico-patológicas del CPT mediante un modelo de regresión logística, estimando el *odds ratio* (OR) con su IC de 95%. El IMC fue considerado la variable independiente y las características clínico-patológicas fueron variables dependientes. Un modelo de regresión de Cox o de riesgo proporcional fue utilizado para analizar el riesgo de recurrencia durante el seguimiento con su IC de 95%. El análisis del tiempo libre de recurrencia fue realizado mediante el método de Kaplan-Meier y la supervivencia libre de recurrencia fue comparada entre los grupos de IMC. Los análisis estadísticos fueron llevados a cabo mediante el programa Stata 10.1 y se consideró diferencia significativa un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 208 pacientes. La edad media al momento de su inclusión fue 48 ± 14 años. El 78% eran mujeres. El IMC medio fue 27.5 ± 5.8 kg/m². El subtipo histológico de CPT más frecuente fue la variante clásica (59%), seguida por la variante folicular. El tiempo medio de seguimiento fue 59 meses (rango 12-192). El 14.4% de los pacientes

tenía diabetes y el 20.4% dislipemia. El 33% presentó anticuerpos anti-Tg, porcentaje mayor al observado en la población general pero similar al detectado en pacientes con carcinoma de tiroides. Los valores de TSH no mostraron relación con las características histopatológicas. El resto de las características clínicas se describen en detalle en la Tabla 1.

Con respecto a la asociación entre las características clínico-patológicas del CPT, se observó que un incremento del IMC en 5 puntos se asociaba significativamente con un mayor tamaño tumoral y una mayor extensión extranodal de las metástasis cervicales, mientras que las otras variables clínico-patológicas analizadas no mostraron asociación significativa (Tabla 2). Durante el seguimiento, no observamos asociación del IMC con el riesgo de recurrencia ni con la persistencia del tumor, tanto bioquímica como estructural. Observamos peor pronóstico en pacientes con mayor IMC, pero la asociación no alcanzó valores significativos (Tablas 3 y 4).

Discusión

En nuestro estudio, observamos que el incremento del IMC ajustado por otras variables se asoció significativamente con mayor tamaño tumoral y mayor extensión extranodal en las metástasis cervicales. No encontramos asociación entre el IMC y el riesgo de recurrencia o persistencia tumoral.

Estudios previos demostraron que la obesidad es un factor de riesgo para diferentes tipos de tumores, incluyendo el CPT^{9, 10-12}. Hwang y col. demostraron que un incremento ≥ 10 kg de peso corporal después de los 35 años se asoció con un aumento del riesgo de CPT comparado con los individuos que mantuvieron su peso estable¹⁹. Kithara y col. analizaron cinco estudios prospectivos en EE.UU. y también evidenciaron que un incremento del IMC se asociaba con un mayor riesgo de cáncer de tiroides en ambos sexos⁹. Recientemente, Kim y col. describieron una asociación entre IMC y agresividad

TABLA 1.– Características clínico-patológicas de 208 pacientes con carcinoma papilar de tiroides al momento del diagnóstico

	N (Total 208)	%	Media	DS	Rango
Mujeres	163	78.4	–	–	–
Edad al diagnóstico (años)	–	–	48	14	13-80
IMC (kg/m ²)	–	–	27.5	5.8	16.1-44.9
IMC grupo 1 (< 18.5 kg/m ²)	5	2.4	–	–	–
IMC grupo 2 (18.5-24.9 kg/m ²)	69	33.2	–	–	–
IMC grupo 3 (25-29.9 kg/m ²)	79	38	–	–	–
IMC grupo 4 (≥ 30 kg/m ²)	55	26.4	–	–	–
Diabetes	23	14.4	–	–	–
Dislipemia	32	20.4	–	–	–
Hipertiroidismo	16	9	–	–	–
TSH al momento de diagnóstico	–	–	2.8	3.4	0-21
Tiroiditis auto-inmune	57	33	–	–	–
Estadificación TNM-AJCC					
1 = I	141	68.5	–	–	–
2 = II	6	2.9	–	–	–
3 = III	34	16.5	–	–	–
4 = IV a	19	9.2	–	–	–
5 = IV b	1	0.5	–	–	–
6 = IV c	4	1.9	–	–	–
7 = indeterminado	3	0.5	–	–	–
Estadificación de riesgo ATA					
0 = Bajo riesgo	132	63.4	–	–	–
1 = Riesgo indeterminado	36	17.4	–	–	–
2 = Alto riesgo	19	9.1	–	–	–
3 = Indeterminado	21	10.1	–	–	–

CPT = Carcinoma papilar de tiroides; IMC = índice de masa corporal; TNM-AJCC; TNM-AJCC = tumour-node-metastasis-American Joint Committee on Cancer; ATA = American Thyroid Association; TSH = thyroid-stimulating hormone

TABLA 2.– Características histopatológicas del tumor con incremento cada 5 puntos de índice de masa corporal

Característica del tumor	OR	IC 95%	p
Tamaño	1.21	1.1-1.5	0.01
Subtipo histológico	0.82	0.64-1.06	0.13
Extensión extra-tiroidea	1.02	0.89-1.16	0.24
Multicentricidad	1.01	0.81-1.1	0.09
Bilateralidad	0.94	0.87-1.09	0.15
Metástasis local N1a	0.94	0.87-1.08	0.12
Metástasis local N1b	0.96	0.88-1.1	0.11
Extensión extranodal	1.11	1.06-1.21	0.03
Metástasis a distancia	1.13	0.95-1.24	0.10

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza

TABLA 3.– Pronóstico del carcinoma papilar de tiroides (CPT) de acuerdo al índice de masa corporal (IMC)*

Característica	HR	IC 95%	p
Tiempo a la recurrencia del tumor	1.11	0.91-1.22	0.19
Persistencia bioquímica al final del seguimiento	1.07	0.91-1.19	0.38
Persistencia estructural al final del seguimiento	1.03	0.87-1.15	0.22
Persistencia bioquímica y estructural al final del seguimiento	1.05	0.79-1.17	0.43
Estadificación de riesgo de ATA (alto riesgo)	1.05	0.92-1.6	0.14
Estadificación de riesgo TNM-AJCC (estadio III y IV)	1.11	0.94-1.29	0.09

IC = intervalo de confianza; TNM-AJCC = tumour-node-metastasis- American Joint Committee on Cancer; ATA = American Thyroid Association
*IMC usado como variable continua para el análisis

TABLA 4.– Pronóstico del CPT de acuerdo a la estratificación en grupos por índice de masa corporal

	IMC < 18.5 N = 5	IMC 18.5 ≤ 25 N = 69	IMC 25 ≤ 30 N = 79	IMC ≥ 30 N = 55	p
Persistencia bioquímica y estructural al final del seguimiento, n (%)	1 (20)	16 (23)	14 (18)	9 (16.3)	0.38
Tiempo a la recurrencia, meses±DS	9 ± 12	7.9 ± 6.8	9 ± 8.4	8.1 ± 7.2	0.23
Estadificación de riesgo ATA (alto riesgo), n (%)	0	8 (11)	6 (7.6)	5 (9.1)	0.12
Estadificación del riesgo AJCC (estadios III y IV), n (%)	1 (20)	15 (23.2)	25 (32.9)	17 (32.7)	0.16

CPT = carcinoma papilar de tiroides; IC = intervalo de confianza; IMC = índice de masa corporal; TNM-AJCC = tumour-node-metastasis- American Joint Committee on Cancer; ATA = American Thyroid Association

clínico-patológica del CPT⁸. En dicho estudio observaron que, a mayor IMC mayor era el tamaño del tumor y la extensión extranodal así como la invasión regional. En una reciente publicación, Dieringer y col. hallaron una asociación significativa entre el incremento del IMC y el mayor tamaño del tumor. Sin embargo, no observaron

asociación con estadios más avanzados²⁰. Por otra parte, Paes y col. no encontraron asociación significativa entre el incremento del IMC y el riesgo de desarrollo de CPT, ni el riesgo de recurrencia²¹.

Nuestros resultados coinciden con los de publicaciones previas en las cuales se halló que, a mayor IMC, mayor

es la agresividad del tumor. Una explicación de esto podría estar vinculada con los cambios hormonales (TSH e insulina) que se desencadenan en pacientes obesos, los que influyen sobre la diferenciación de las células de la tiroides²². En estudios recientes se destaca la importancia de las vías de señalización de la proteína quinasa B (PKB/AKT) y diana de rapamicina en células de mamífero (*mammalian Target of Rapamycin* = mTOR), mediadas por insulina^{23, 24}. Estas vías han sido propuestas como posibles objetivos terapéuticos en el cáncer asociado a la obesidad^{8, 24-26}. Uddin y col. demostraron *in vitro* que la leptina estimula la proliferación celular e inhibe la apoptosis a través de la activación de la vía de señalización fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)/AKT²⁷. La inhibición de la actividad de PI3K a través de LY294002 reduce la actividad de la vía señalización PI3K/AKT mediada por leptina. El silenciamiento génico del receptor de leptina en las células de CPT resultó en una menor expresión de la vía PI3K/AKT, de proteínas anti-apoptóticas como la del linfoma de células B extra grande (*B-cell lymphoma-extra large* = Bcl-xL) y expresión de la proteína inhibidora de la apoptosis asociada a X (*X-linked inhibitor of apoptosis protein* = XIAP), lo que sugiere que la patogenia del CPT asociada a la leptina ocurre en dichas etapas finales de la vía de señalización²⁷. Esto muestra que la vía de la leptina tiene un rol importante en el desarrollo del CPT a través de la vía PI3K/AKT y el receptor de leptina, lo que la señala como un potencial marcador pronóstico asociado a un fenotipo agresivo y a un menor período libre de enfermedad^{27, 28}. Estos hallazgos moleculares sugieren que el aumento de IMC se vincula a mayor agresividad y peor pronóstico del cáncer de tiroides.

La principal limitación de nuestro estudio es su carácter retrospectivo y el moderado número de pacientes incluidos en cada grupo de IMC. Sin embargo, el exhaustivo seguimiento clínico realizado permitió alcanzar el objetivo propuesto.

En conclusión, en nuestro estudio el incremento del IMC se asoció con mayor tamaño tumoral y mayor extensión local y regional del CPT. Si bien observamos peor pronóstico en aquellos con mayor IMC, este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Un seguimiento más prolongado en un mayor número de pacientes permitirá obtener mayor evidencia para esclarecer las asociaciones observadas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.
- US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for thyroid cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2017; 317: 1882-7.
- Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, Morrison CC. Screening for thyroid cancer: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2017; 317: 1888-903.
- Pappa T, Alevizaki M. Obesity and thyroid cancer: A clinical update. *Thyroid* 2014; 24: 190-9.
- Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles. Argentina 2013. Indec, Ministerio de Salud. En: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf, consultado en octubre 2016.
- Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 525-31.
- Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 784-91.
- Kim HJ, Kim NK, Choi JH, et al. Associations between body mass index and clinico-pathological characteristics of papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 134-40.
- Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. Men and women: A pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 464-72.
- Vuong HG, Altibi AM, Abdelhamid AH, et al. The changing characteristics and molecular profiles of papillary thyroid carcinoma over time: A systematic review. *Oncotarget* 2017; 8: 10637-49.
- Abelson P, Kennedy D. The obesity epidemic. *Science* 2004; 304: 1413.
- Brindel P, Doyon F, Rachedi F, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in french polynesia: A case-control study. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 581-90.
- Rehnan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-78.
- Tresallet C, Seman M, Tissier F, et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices. *Surgery* 2014; 156: 1145-52.
- Rezzonico JN, Rezzonico M, Pusioli E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 375-80.
- Pitoia F, Abelleira E, Bueno F, Urciuoli C, Schmidt A, Niepomniszcze H. Insulin resistance is another factor that increases the risk of recurrence in patients with thyroid cancer. *Endocrine* 2015; 48: 894-901.
- AJCC (American Joint Committee on Cancer). (2010) thyroid. In: S.B. Edge, d.R. Byrd, c.C. Compton et al., eds. Cancer staging manual, 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010, p 87-96.
- World Health Organization consultation on obesity. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1997.
- Hwang Y, Lee KE, Park YJ, et al. Annual average changes in adult obesity as a risk factor for papillary thyroid cancer: A large-scale case-control study. *Medicine* 2016; 95: e2893.

20. Dieringer P, Klass EM, Caine B, Smith-Gagen J. Associations between body mass and papillary thyroid cancer stage and tumor size: A population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 93-8.
21. Paes JE, Hua K, Nagy R, Kloos RT, Jarjoura D, Ringel MD. The relationship between body mass index and thyroid cancer pathology features and outcomes: A clinicopathological cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4244-50.
22. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; 582: 97-105.
23. Hursting SD, Lashinger LM, Wheatley KW, et al. Reducing the weight of cancer: Mechanistic targets for breaking the obesity-carcinogenesis link. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 659-69.
24. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007; 30: 561-7.
25. Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: A review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: s858-66.
26. Paz-Filho G, Lim EL, Wong ML, Licinio J. Associations between adipokines and obesity-related cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011; 16: 1634-50.
27. Uddin S, Bavi P, Siraj AK, et al. Leptin-r and its association with pi3k/akt signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 191-202.
28. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: A prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1688-94.

La Tapa

Alquimista

David Teniers, el Joven 1610-1690

Alquimista. David Teniers, el Joven (1610-1690). Óleo sobre panel de madera, 45.3 × 62.3 cm. *Koninklijk Museum voor Schone Kunsten* (Museo Real de Bellas Artes), Amberes (Bélgica), Acc. No. 997. Fotógrafo Lukas. Fuente: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:David_Teniers_de_Jonge_-_Alchimist_\(KMSKA\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:David_Teniers_de_Jonge_-_Alchimist_(KMSKA).jpg)

David Teniers, el Joven, fue un prolífico y versátil pintor y grabador flamenco, también lo fueron su padre y su hijo, todos llamados David (el Viejo, el Joven y III). Uno de los temas numerosos de su producción fueron los alquimistas en su trabajo. En este cuadro el alquimista insufla aire con el fuelle a un crisol y tiene a su alcance un libro abierto, sobre el fuego hay una retorta. Sus ayudantes o técnicos están atareados uno con un mortero, otro con una redoma en la mano y un cocimiento en marcha y otro saliendo de la escena. En el laboratorio se ve un horno o atañor, redomas, el cráneo de un animal y diversas vasijas de cerámica. Teniers retrata a los alquimistas con respeto, como viejos sabios concentrados en su quehacer. Muchos alquimistas fueron médicos, son los predecesores de los químicos, y no se limitaron a buscar la piedra filosofal o el elixir de la vida. No todos fueron místicos, lunáticos o fraudulentos charlatanes, se los reivindica como auténticos protocientíficos (Príncipe LM. *Alchemy Restored. Isis* 2011; 102: 305-12). Más aún, no solo se los reivindica, sino que se descifran sus oscuros escritos y se reproducen sus experimentos (Fors H, Príncipe LM, Sibum HO. *From the Library to the Laboratory and Back Again: Experiment as a Tool for Historians of Science, Ambix* 2016; 63: 85-97, y la nota: Alchemists, ancient and modern. *The Economist*, Feb 24th 2011. En: <https://www.economist.com/node/18226821>.