

Dieta y cáncer de mama en Latinoamérica

Luisa Torres-Sánchez, DSP,⁽¹⁾ Marcia Galván-Portillo, DrSP,⁽¹⁾ Sarah Lewis, MSc,⁽²⁾ Héctor Gómez-Dantés, MD, M en C,⁽²⁾ Lizbeth López-Carrillo, PhD.⁽¹⁾

Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Lewis S, Gómez-Dantés H, López-Carrillo L. Dieta y cáncer de mama en Latinoamérica. *Salud Publica Mex* 2009;51 suppl 2:S181-S190.

Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Lewis S, Gómez-Dantés H, López-Carrillo L. Diet and breast cancer in Latin-America. *Salud Publica Mex* 2009;51 suppl 2:S181-S190.

Resumen

Mundialmente el cáncer de mama (CM) es la primera causa de muerte por tumores malignos entre las mujeres. **Objetivo.** Revisar los estudios epidemiológicos más relevantes sobre dieta y CM en América Latina y el Caribe (ALC). **Material y métodos.** La búsqueda sistemática realizada en México en el lapso de junio a noviembre del año 2008 en PubMed-Medline, Scielo y Google, identificó 27 estudios en ALC, que evaluaron la asociación entre dieta y CM. **Resultados.** La investigación sugiere un efecto protector de ciertos vegetales, frutas, pescado, fibra, vitamina B₁₂ y folato, varios fitoestrógenos, licopeno y grasas poliinsaturadas, así como un riesgo potencial por la elevada ingestión calórica, consumo de carnes rojas, procesadas y procesos de cocción, leche y productos lácteos, grasas saturadas y sacarosa. **Conclusiones.** El impacto del consumo de alimentos y nutrimentos específicos sobre la incidencia del CM no es concluyente, por lo cual se requieren más estudios específicos.

Palabras clave: cáncer de mama; dieta; Latinoamérica

Abstract

Breast cancer (BC) is the primary cause of death from malignant tumors in women worldwide. **Objective.** Review epidemiological studies from the Latin-America and Caribbean (LAC) region. **Material and Methods.** A systematic search, carried out during June-November 2008 in Mexico of PubMed/Medline, Scielo, and Google identified 27 epidemiological studies in LAC that evaluated associations between diet and BC. **Results.** The research on diet and BC suggests the protective effect of certain fruits, vegetables, fish, fiber, vitamin B₁₂, folate, various phytoestrogens, lycopene, and polyunsaturated fats; as well as the potential risk associated with elevated caloric consumption, consumption of red meat and processed meats, certain meat cooking techniques, milk and some other dairy products, saturated fat, and sucrose. **Conclusions.** The impact of specific foods and nutrients on breast cancer incidence is inconclusive. Further research is needed on this topic.

Key words: Breast cancer; diet; Latin America

La notoria variabilidad geográfica de la incidencia del cáncer mamario (CM) en el mundo fue una de las primeras observaciones para sugerir que las diferencias en los hábitos dietéticos podían relacionarse con el desarrollo de dicha neoplasia. El efecto de la migración en el

riesgo de CM añadió más información en este sentido, ya que las mujeres japonesas residentes en Japón con un bajo riesgo de CM lo incrementaron al emigrar a Hawai, y aún más al nacer y permanecer en Estados Unidos de América,¹ lo cual sugiere que, entre otros

Este estudio fue posible gracias al apoyo financiero de Instituto Carso de la Salud y el Consejo Promotor Competitividad y Salud de la Fundación Mexicana para la Salud.

(1) Instituto Nacional de Salud Pública, Dirección de Salud Reproductiva. Cuernavaca, Morelos, México.

(2) Fundación Mexicana para la Salud, Observatorio de la Salud. México, D.F.

Fecha de recibido: 31 de octubre de 2008 • **Fecha de aprobado:** 19 de diciembre de 2008
Solicitud de sobretiros: Dra. Lizbeth López-Carrillo, Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad 655,
Col. Sta. María Ahuacatlán, 62508, Cuernavaca, Morelos, México.
Correo electrónico: lizbeth@insp.mx

factores ambientales, el cambio de la dieta oriental a la occidental es un determinante de dicho riesgo.

Los alimentos contienen diferentes nutrimentos y compuestos que pueden iniciar, acelerar o incluso detener el desarrollo de un tumor maligno. En el último consenso mundial sobre dieta y cáncer se identificaron alimentos y nutrimentos específicos sin lugar a dudas vinculados con el desarrollo de diversos tipos de cáncer, como el gástrico, colónico y rectal, etc. No obstante, la información es todavía incompleta para el CM,² por lo cual deben llevarse a cabo más estudios al respecto.

En Latinoamérica, al igual que en el resto del mundo, el CM ocupa un lugar prioritario como causa de muerte por tumores malignos entre las mujeres. Asimismo, se observan diferencias contrastantes en las tasas de incidencia; basta mencionar que las tasas de Uruguay y Argentina son tres veces mayores que en México³ y que los hábitos dietéticos también tienen grandes diferencias. Por ejemplo, el consumo per cápita de carne en los primeros es en promedio de 80 kg por año, mientras que en México es de 58.4 kg por año.⁴

El presente documento contiene una revisión de los estudios epidemiológicos más relevantes sobre dieta y CM en Latinoamérica, que podría ser de utilidad en la planeación y desarrollo de futuras investigaciones que se requieren para dilucidar el impacto de la dieta y, en su caso, coadyuvar a prevenir dicha tumoración.

Identificación de los estudios

Mediante una búsqueda sistemática realizada en México entre junio y noviembre de 2008, en las bases de datos PubMed-Medline, Scielo y Google académico, se identificaron 27 estudios epidemiológicos analíticos⁵⁻³¹ provenientes de alguno de los países que conforman la región de América Latina y El Caribe (ALC), publicados hasta el 31 de agosto de 2008, y en los que se evaluó el consumo de alimentos, nutrimentos, compuestos presentes en los alimentos y otros factores de riesgo relacionados con la dieta y su nexa con el cáncer de mama. Como palabras clave en inglés y español se incluyeron *cáncer de mama*, *factor de riesgo*, *dieta*, *nutrimentos* y *cada uno de los países de la región (Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Guatemala, Haití, Honduras, Jamaica, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Trinidad y Tobago, Uruguay y Venezuela)*. Un estudio piloto, sin datos concluyentes, se excluyó por contar con un tamaño de muestra muy pequeño (18 casos y 18 controles).³¹

Metodología de la revisión

Mediante un formato especialmente diseñado para este fin, dos integrantes del equipo realizaron un registro independiente de las características de cada uno de los estudios. La revisión se dividió en tres secciones: a) estudios que evaluaron la relación entre el consumo de alimentos y el riesgo de cáncer de mama; b) estudios que evaluaron la relación entre el consumo de nutrimentos y el riesgo de cáncer de mama; y c) estudios que evaluaron factores vinculados con la dieta y su relación con el cáncer de mama. El informe de los principales hallazgos se realizó en orden cronológico ascendente, por autor y país de origen, tipo de diseño, tamaño de muestra, razones de momios (RM) notificadas para las categorías de mayor y menor exposición, la condición de menopausia, el significado de la medida de relación y la prueba de tendencia. Asimismo, se describieron para cada estudio las variables consideradas en el análisis o el diseño como potenciales factores de confusión.

Debido a que entre los estudios existen notorias diferencias metodológicas que pueden afectar las relaciones evaluadas, no se calcularon las medidas sumarias de efecto. Entre las principales diferencias observadas se encontraron las siguientes: a) los tipos de alimentos o nutrimentos evaluados, b) los puntos de corte usados en cada uno de ellos (sí o no; terciles, cuartiles; alto o bajo); c) falta de estratificación por estado menopáusico; y d) control por factores de confusión potenciales.

Resultados

En total se identificaron 27 estudios epidemiológicos sobre dieta y CM. Los países con mayor número de estudios publicados son Uruguay^{7-9,11,12,14,17,18} y México^{10,13,19-23,30} (33 y 30% de las publicaciones, respectivamente) (cuadro I).

En Uruguay, los estudios se han enfocado sobre todo en el consumo de carnes y sus métodos de preparación. Los resultados sugieren que no sólo el consumo de carne sino también su origen (blanca o roja) y la forma de cocinarla (frita, cocida, asada, etc.) son factores que se relacionan en grado significativo con la incidencia de CM,^{7,8,12} lo cual se corroboró en un estudio reciente que analizó los tipos de dietas (occidental, tradicional, etc.) y notifica que las mujeres que padecen CM tienen un patrón de dieta occidentalizado (carne frita, a la parrilla y carnes procesadas), en comparación con las mujeres que no desarrollan CM.¹⁴ El incremento del riesgo de CM vinculado con el consumo de carne roja (figura 1) se

Cuadro I
ESTUDIOS SOBRE DIETA Y CÁNCER DE MAMA REALIZADOS EN LATINOAMÉRICA

| Autor, país, año | No. de mujeres | Rango de edad (años) | Factor | Riesgo de cáncer de mama | | | Variables de ajuste | | | | | | |
|--|--|----------------------|--|--------------------------|-----------------|----------|---------------------|------------|---------------------|-------------------|-------|---|---|
| | | | | Pre-menopausia | Post-menopausia | Todas | Edad | Menopausia | Lactancia o paridad | Historia familiar | Otros | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Iscovich JM y col., Argentina, 1989 ⁵ | 150 Ca 300 Co Hospitalarios y Poblacionales | 30 a >75 | Carne magra procesada ^b | | | 2.4* | | | | | | | |
| | | | Pescado ^b | | | 0.14* | | | | | | | |
| | | | Huevos ^b | | | 7.1* | | | | | | | |
| | | | Leche completa ^b | | | 0.38* | | | | | | | |
| | | | Mantequilla ^b | | | 2.5* | | | | | | | |
| | | | Papas ^c | | | 3.4* | | | | | | | |
| | | | Arroz, pasta, etc. ^b | | | 2.3* | | | | | | | |
| | | | Vegetales de hojas verdes ^b | | | 0.15* | | | | | | | |
| | | | Vegetales verdes ^b | | | 0.40* | | | X | | X | | |
| | | | Frutas no cítricas ^b | | | 0.41* | | | | | | | |
| | | | Nueces, avellanas, etc. ^a | | | 1.2 | | | | | | | |
| | | | Postres ^b | | | 3.7* | | | | | | | |
| | | | Grasa de origen animal ^b | | | 2.6* | | | | | | | |
| | | | Bebidas alcohólicas ^b | | | 0.60 | | | | | | | |
| | | | Alimentos cocidos ^b | | | 8.0* | | | | | | | |
| Carnes fritas ^a | | | 5.3* | | | | | | | | | | |
| Escabeches ^c | | | 3.7* | | | | | | | | | | |
| Matos EL y col., Argentina, 1991 ⁶ | 191 Ca 205 Co | | Carnes rojas ^c | | | 1.4 | | | | | | | |
| | | | Huevos (>3 /d) ^c | | | 1.2 | | | | | | | |
| | | | Pollo frito ^c | | | 1.8* | | | X | | | | |
| | | | Vegetales fritos ^c | | | 3.0* | | | | | | X | |
| Ronco AL y col., Uruguay, 1996 ⁷ | 250 Ca 250 Co Poblacionales | 20-79 | Carnes total ^b | | | 3.34*,** | | | | | | | |
| | | | Carnes rojas ^b | | | 4.16*,** | | | | | | | |
| | | | Carnes blancas ^b | | | 0.60 | | | | | | | |
| | | | Carnes procesadas ^b | | | 1.24 | | | X | X | X | X | X |
| | | | Carne frita ^b | | | 5.31*,** | | | | | | | |
| | | | Carne horneada ^b | | | 2.21*,** | | | | | | | |
| | | | Carne cocida ^b | | | 1.02 | | | | | | | |
| De Stefani E y col., Uruguay, 1997 ⁸ | 352 Ca 382 Co Hospitalarios | 20-89 | Carnes total ^b | 2.42 | 2.19*,** | 2.26*,** | | | | | | | |
| | | | Carnes rojas ^b | 3.01 | 2.79*,** | 2.62*,** | | | | | | | |
| | | | Carnes blancas ^b | 0.28 | 0.63** | 0.59*,** | | | | | | | |
| | | | Carnes procesadas ^b | 1.30 | 0.73 | 0.88 | | | | | | | |
| | | | Carnes de res ^b | 2.60 | 4.75*,** | 3.84*,** | | | | | | | |
| | | | Cordero ^a | 1.45 | 2.90*,** | 2.38*,** | X | X | X | X | X | X | |
| | | | Aves ^a | 0.32 | 0.85 | 0.78 | | | | | | | |
| | | | Pescado ^a | 0.54 | 0.63** | 0.64 | | | | | | | |
| | | | Carne horneada ^b | 0.69 | 1.88* | 1.57 | | | | | | | |
| | | | Carne frita ^b | 2.82 | 2.57*,** | 2.71*,** | | | | | | | |
| | | | Carne cocida ^b | 0.29 | 0.44 | 0.42*,** | | | | | | | |
| Ronco A y col., Uruguay, 1999 ⁹ | 400 Ca 405 Co Hospitalarios | 20-89 | Vegetales ^b | | | 0.41*,** | | | | | | | |
| | | | Frutas ^b | | | 0.57*,** | | | | | | | |
| | | | Vegetales crudos ^b | | | 0.51*,** | | | | | | | |
| | | | Vegetales cocidos ^b | | | 0.58*,** | | | X | X | X | X | |
| | | | Vegetales de hojas verdes ^b | | | 0.36*,** | | | | | | | |
| | | | Leguminosas ^b | | | 0.42*,** | | | | | | | |
| | | | Crucíferas ^a | | | 1.07 | | | | | | | |

Continúa ...

Continuación ...

| Autor, país, año | No. de mujeres | Rango de edad (años) | Factor | Riesgo de cáncer de mama | | | Variables de ajuste | | | | |
|---|---------------------------------|----------------------|---|--------------------------|-----------------|----------|---------------------|------------|---------------------|-------------------|-------|
| | | | | Pre-menopausia | Post-menopausia | Todas | Edad | Menopausia | Lactancia o paridad | Historia familiar | Otros |
| | | | | | | | | | | | |
| Torres-Sánchez L y col., México, 2000 ¹⁰ | 198 Ca 198Co Hospitalarios | 21-79 | Vegetales de hojas verdes/amarilla ^a | | | 0.56 | | | | | |
| | | | Vegetales amarillos/naranjas ^a | | | 0.79 | | | | | |
| | | | Frutas cítricas ^a | | | 0.44*,** | | | | | |
| | | | Frutas no cítricas ^a | | | 0.80 | | | | | |
| | | | Pescado > 1.5 porciones/sem vs nunca | | | 0.67 | | | | | |
| | | | Carnes rojas ≥ 1 porción/día vs < 1/día | | | 1.34 | X | X | X | X | X |
| | | | Cebolla ≥ 1 rebanada/día vs < 1/día | 0.18*,** | 0.37*,** | 0.27*,** | | | | | |
| | | | Lechuga > 1 hoja/sem vs < 1/sem | 0.66** | 0.73 | 0.70** | | | | | |
| | | | Espinacas ≥ .5 taza/sem vs < .5/sem | 0.44*,** | 1.39 | 0.85 | | | | | |
| | | | Manzana ≥ 1 pieza/sem vs < 1/sem | 0.57 | 0.97 | 0.83 | | | | | |
| | | | Té de hierbas ≥ 3 tazas/sem vs < 3/sem | 0.68 | 1.54 | 1.04 | | | | | |
| Ronco AL y col., Uruguay, 2002 ¹¹ | 111 Ca 222 Co Hospitalarios | ≤49 a ≥70 | Leche completa ^a | | | 2.84*,** | | | | | |
| | | | Leche descremada ^a | | | 0.89 | | | | | |
| | | | Leche con chocolate ^a | | | 2.85*,** | | | | | |
| | | | Yogurt entero ^a | | | 1.03 | | | | | |
| | | | Yogurt descremado ^a | | | 0.29*,** | | | | | |
| | | | Ricota ^a | | | 0.45* | | | | | |
| | | | Mozarela ^a | | | 1.12 | X | X | X | X | |
| | | | Dambo ^a | | | 1.66 | | | | | |
| | | | Parmesano ^a | | | 1.17 | | | | | |
| | | | Gruyere ^a | | | 1.93*,** | | | | | |
| Ronco AL y col., Uruguay, 2003 ¹² | 111 Ca 222 Co Hospitalarios | ≤49 a ≥70 | Mantequilla ^a | | | 0.92 | | | | | |
| | | | Helado ^a | | | 1.98*,** | | | | | |
| | | | Crema chantilly ^a | | | 1.18 | | | | | |
| | | | Pollo con piel ^c | | | 1.54 | | | | | |
| | | | Pollo sin piel ^c | | | 0.42* | | | | | |
| | | | Pescado frito ^c | | | 1.99* | X | | X | X | X |
| | | | Pescado no frito ^c | | | 0.48* | | | | | |
| Lajous M y col., México, 2005 ¹³ | 475 Ca 1391 Co Poblacionales | 18-87 | Carne blanca magra ^c | | | 0.34* | | | | | |
| | | | Carne blanca grasosa ^c | | | 1.62 | | | | | |
| | | | Carga glicémica ^b | 1.43 | 2.18*,** | 1.62*,** | X | X | X | X | X |
| Ronco AL y col., Uruguay, 2006 ¹⁴ | 442 Ca 442 Co Hospitalarios | 30-89 | Indice glicémico ^b | 0.66 | 0.81 | 0.84 | | | | | |
| | | | Dieta tradicional ^c | 0.80 | 0.73* | 0.53*,** | | | | | |
| | | | Saludable ^c | 1.49 | 0.72* | 0.46*,** | | | | | |
| | | | Occidental ^c | 1.17 | 1.38 | 2.16*,** | X | X | X | X | |
| | | | Cocido ^c | 0.88 | 0.81* | 0.71 | | | | | |
| | | | Alta en grasa ^c | 0.84 | 1.16 | 1.38 | | | | | |
| Alcohol ^c | 1.03 | 1.04 | 1.06 | | | | | | | | |

Continúa ...

Continuación ...

| Grupos de alimentos | | | | | | | | | | | |
|--|--|----------------------|--|--------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------------|-------|
| Autor, país, año | No. de mujeres | Rango de edad (años) | Factor | Riesgo de cáncer de mama | | | Variables de ajuste | | | | |
| | | | | Pre-menopausia | Post-menopausia | Todas | Edad | Meno-pausia | Lactancia o paridad | Historia familiar | Otros |
| Di Pietro PF y col., Brasil, 2007 ¹⁵ | 33 Ca 33 Co | 31-65 | Consumo de manteca ^c | | | 6.32* | | | | | |
| | | | Carne roja grasosa ^c | | | 3.48* | | | | | |
| | | | Carne magra ^c | | | 0.48 | | | | | |
| | | | Pollo con piel ^c | | | 2.64 | | | | | |
| | | | Pollo sin piel ^c | | | 0.38 | | | | | |
| | | | Manzanas ^c | | | 0.30* | | | | | X |
| | | | Sandía ^c | | | 0.31* | | | | | |
| | | | Tomates ^c | | | 0.16* | | | | | |
| | | | Panqué ^c | | | 0.30* | | | | | |
| | | | Postres ^c | | | 0.20* | | | | | |
| | | | Harina de maíz ^c | | | 0.35 | | | | | |
| de Lima FE y col., Brasil, 2008 ¹⁶ | 89 Ca 94 Co Hospitalarios | 30-80 | Cereal, raíces y tubérculos ^a | | | 1.09 | | | | | |
| | | | Pan y galletas ^a | | | 0.60 | | | | | |
| | | | Productos lácteos ^a | | | 0.04 ^{***} | | | | | |
| | | | Vegetales ^a | | | 1.37 | | | | | |
| | | | Frutas y jugos ^a | | | 0.02 ^{***} | | | | | |
| | | | Huevos ^a | | | 0.02 ^{***} | X | X | | | X |
| | | | Frijoles ^a | | | 0.17 ^{***} | | | | | |
| | | | Carnes rojas ^c | | | 4.30 ^{***} | | | | | |
| | | | Carnes blancas ^c | | | 2.40 | | | | | |
| | | | Carne en salsa ^a | | | 0.99 | | | | | |
| | | | Carne al vapor ^c | | | 1.36 | | | | | |
| NUTRIMENTOS | | | | | | | | | | | |
| Iscovich JM y col., Argentina, 1989 ⁵ | 150 Ca 300 Co Hospitalarios y Poblacionales | 30 a >75 | Energía ^b | | | 8.65 ^{***} | | | | | |
| | | | Fibras (incremento de 10 grs) | | | 0.41* | | | | | |
| | | | Betacarotenos (incremento de 100 mg) | | | 0.90* | X | | X | | X |
| | | | Vitamina C (incremento de 100 mg) | | | 0.58 | | | | | |
| Ronco AL y col., Uruguay, 1996 ⁷ | 250 Ca 250 Co Poblacionales | 20-79 | Proteínas ^b | | | 0.43 ^{***} | | | | | |
| | | | Carbohidratos ^b | | | 0.86 | X | X | | X | X |
| | | | Grasas totales ^b | | | 1.79* | | | | | |
| | | | Grasas saturadas ^b | | | 2.38 ^{***} | | | | | |
| De Stefani E y col., Uruguay, 1997 ¹⁷ | 351 Ca 356 Co Hospitalarios | | Fibra dietética ^b | | | 0.51 ^{***} | | | | | |
| | | | Fibra soluble ^b | | | 0.49 ^{***} | | | | | |
| | | | Fibra no soluble ^b | | | 0.45 ^{***} | X | X | | X | X |
| | | | Polisacáridos no almidón ^b | | | 0.68 | | | | | |
| | | | Quercetina + alta fibra | | | 0.36* | | | | | |
| | | | Luteína + alta Fibra | | | 0.33* | | | | | |
| De Stefani E y col., Uruguay, 1998 ¹⁸ | 365 Ca 397 Co Hospitalarios | 30-89 | Grasa total ^b | | | 1.53 ^{***} | | | | | |
| | | | Grasa saturada ^b | | | 0.84 | | | | | |
| | | | Grasa monosaturada ^b | | | 1.50 | | | | | |
| | | | Grasa poliinsaturada ^b | | | 0.38 ^{***} | X | | X | X | |
| | | | Acido linoleico ^b | | | 0.24 ^{***} | | | | | |
| | | | Acido alfa linoleico ^b | | | 2.76 ^{***} | | | | | |
| | | | Colesterol ^b | | | 4.31 ^{***} | | | | | |

Continúa ...

Continuación ...

| Autor, país, año | No. de mujeres | Rango de edad (años) | Nutrimentos | | | Variables de ajuste | | | | | |
|--|---------------------------------|----------------------|--|--------------------------|-----------------|---------------------|------|-------------|---------------------|--------------------|-------|
| | | | Factor | Riesgo de cáncer de mama | | | Edad | Meno-pausia | Lactancia o paridad | His-toria familiar | Otros |
| | | | | Pre-menopausia | Post-menopausia | Todas | | | | | |
| Ronco A y col., Uruguay, 1999 ⁹ | 400 Ca 405 Co Hospitalarios | 20-89 | Fibra dietética ^b | | | 0.41*, ** | | | | | |
| | | | Fibra cereal ^b | | | 0.58*, ** | | | | | |
| | | | Fibra fruta ^b | | | 0.58*, ** | | | | | |
| | | | Fibra vegetales ^b | | | 0.43*, ** | | | | | |
| | | | Beta carotenos ^b | | | 0.72 | | | | | |
| | | | Alfa carotenos ^b | | | 0.52 | | | | | |
| | | | Lutein-zantina ^b | | | 0.66 | X | X | X | X | X |
| | | | Licopeno ^b | | | 0.30*, ** | | | | | |
| | | | Criptoxantina ^b | | | 0.52 | | | | | |
| | | | Vit C ^b | | | 0.45*, ** | | | | | |
| | | | Vit E ^b | | | 0.40*, ** | | | | | |
| | | | Folato ^b | | | 0.70*, ** | | | | | |
| | | | Fitosteroles ^b | | | 0.37*, ** | | | | | |
| Glutación ^b | | | 1.09 | | | | | | | | |
| Bonilla-Fernández P y col., México, 2003 ¹⁹ | 141 Ca 141 Co Hospitalarios | 21-79 | Grasa total ^a | 1.76 | 0.77 | 0.91 | | | | | |
| | | | Grasa saturada ^a | 0.67 | 1.74 | 0.91 | | | | | |
| | | | Grasa monosaturada ^a | 1.10 | 0.62 | 0.66 | | | | | |
| | | | Grasa poliinsaturada ^a | 2.20 | 0.10*, ** | 0.62*, ** | X | X | X | | |
| | | | Fibra total ^a | 0.29 | 0.77 | 0.44 | | | | | |
| | | | Vitamina A ^a | 0.51 | 1.09 | 0.53 | | | | | |
| | | | Caroteno ^a | 0.42 | 1.02 | 0.62 | | | | | |
| | | | Vitamina E ^a | 1.86 | 0.10*, ** | 0.68 | | | | | |
| Romieu I y col., México, 2004 ²⁰ | 475 Ca 1391 Co Poblacionales | 18-87 | Carbohidratos ^b | 2.31*, ** | 2.22*, ** | 2.22*, ** | | | | | |
| | | | Sucrosa ^b | 2.51*, ** | 1.84*, ** | 2.0*, ** | | | | | |
| | | | Fructosa ^b | 1.40 | 1.32 | 1.36* | X | X | X | | |
| | | | Lactosa ^b | 1.08 | 1.0 | 1.06 | | | | | |
| | | | Almidón ^b | 1.51 | 0.85 | 1.04 | | | | | |
| | | | Glucosa ^b | 1.30 | 1.20 | 1.28 | | | | | |
| Lajous M y col., México, 2006 ²¹ | 475 Ca 1391 Co | 18-87 | Consumo folato ^b | 0.73 | 0.55*, ** | | X | X | X | | |
| | | | Consumo vitamina B ₆ ^b | 0.76 | 0.94 | | | | | | |
| | | | Consumo B ₁₂ ^b | 0.54*, ** | 0.21*, ** | | | | | | |
| Galvan-Portillo M y col., México, 2007 ²² | Ecológico | 15-49 | Alto consumo de fibras | | ↓* morta-lidad | | X | | X | | |
| | | | Alto consumo de magnesio | | ↓* morta-lidad | | | | | | |
| Torres-Sánchez L y col., México, 2008 ²³ | 141 Ca 141 Co Hospitalarios | 21-79 | Flavonoles ^a | 0.49 | 0.21*, ** | 0.48 | | | | | |
| | | | Flavones ^a | 0.49 | 0.29*, ** | 0.60 | | | | | |
| | | | Lariciresinol ^a | 0.32*, ** | 1.24 | 0.57 | | | | | |
| | | | Pinoresinol ^a | 0.19*, ** | 0.88 | 0.41*, ** | X | X | X | | |
| | | | Flavan-3-ol ^a | 1.22 | 0.63 | 0.80 | | | | | |
| | | | Ácido cinámico ^a | 0.83 | 0.76 | 0.90 | | | | | |
| | | | Secoisolariciresinol ^a | 1.91 | 0.07 | 1.15 | | | | | |
| | | | Matairesinol ^a | 0.56 | 0.95 | 0.63 | | | | | |
| | | | Coumestrol ^a | 0.95 | 1.79 | 1.64 | | | | | |

Continúa ...

Continuación ...

| Otros factores vinculados con la dieta | | | | | | | | | | | |
|---|--|----------------------|--|--------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------------|-------|
| Autor, país, año | No. de mujeres | Rango de edad (años) | Factor | Riesgo de cáncer de mama | | | Variables de ajuste | | | | |
| | | | | Pre-menopausia | Post-menopausia | Todas | Edad | Meno-pausia | Lactancia o paridad | Historia familiar | Otros |
| De Stefani E y col., Uruguay, 1997 ⁸ | 352 Ca 382 Co Hospitalarios | 20-89 | Amina heterocíclica IQ ^b | 2.15 | 3.80 ^{*,**} | 3.34 ^{*,**} | | | | | |
| | | | Amina heterocíclica MelQx ^b | 1.97 | 2.14 ^{*,**} | 2.13 ^{*,**} | X | X | X | X | X |
| | | | Amina heterocíclica PhiP ^b | 1.16 | 3.31 ^{*,**} | 2.59 ^{*,**} | | | | | |
| Schreier L y col., Chile, 1999 ²⁴ | 30 Ca 30 Co | 28-72 | Triglicéridos (mg/dl) ^e | 111 vs. 71* | 141 vs. 105 * | 127 vs. 88* | | | | | |
| | | | Colesterol (mg/dl) ^e | 197 vs. 214 | 232 vs. 259 | 217 vs. 236 | | | | | |
| | | | Colesterol LDL (mg/dl) ^e | 119 vs. 125 | 153 vs. 165 | 138 vs. 145 | | | | | |
| | | | Colesterol HDL total (mg/dl) ^e | 57 vs. 72* | 57 vs. 72* | 56 vs. 73* | | | | | |
| | | | Colesterol HDL ₂ (mg/dl) ^e | 12.3 vs. 19.8* | 7.0 vs. 13.5* | 9.9 vs. 16.7* | | | | | |
| | | | Colesterol HDL ₃ (mg/dl) ^e | 44.7 vs. 52.2 | 48.0 vs. 59.5* | 46.1 vs. 56.3* | X | X | | | |
| | | | Apo Lipoproteínas A (mg/dl) ^e | 147 vs. 154 | 157 vs. 145 | 153 vs. 149 | | | | | |
| | | | Apo Lipoproteínas B (mg/dl) ^e | 120 vs. 117 | 147 vs. 133 | 134 vs. 125 | | | | | |
| | | | Índice de masa corporal ^e | 24 vs. 21.5 | 29 vs. 25 | | | | | | |
| | | | Cintura/cadera ^e | 0.8 vs. 0.71* | 0.85 vs. 0.78* | | | | | | |
| | | | Insulina en ayunas ^e | | | 15.9 vs. 8.9* | | | | | |
| | | | Mendonça GA y col., Brasil, 1999 ²⁵ | 177 Ca 350 Co | 30-75 | Índice de masa corporal ^a | | | 0.54 | X | |
| Alcohol ^b | | | | | | 2.15* | | | | | |
| Atalah E y col., Chile, 2000 ²⁶ | 170 Ca 340 Co | >20 | Índice de masa corporal ^a ≥ 30 | | | 1.79* | | | | | |
| | | | Consumo de alcohol ^d | | | 1.61* | X | | | | |
| | | | Tabaquismo | | | 1.10 | | | | | |
| de Vasconcelos AB y col., Brasil, 2001 ²⁷ | 177 Ca 377 Co | <75 | Talla ≥ 160 vs. < 152 cm ^b | 154 | 1.29 | | | | | | |
| | | | IMC actual ≥ 30.2 ^b | 0.25 ^{*,**} | 0.61 | | | | | | |
| | | | IMC 18 años ^b | 0.50 | 0.84 | | | | | | |
| | | | IMC 30 años ^b | 0.31 | 0.82 | | | | | | |
| | | | IMC máximo ^b | 0.15 ^{*,**} | 0.92 | | | | | | |
| | | | Pérdida de peso desde los 18 años ^d | 16.65 ^{*,**} | 2.05 | | X | X | X | X | X |
| | | | Pérdida de peso de los 18-30 años ^d | 29.02* | 1.57 | | | | | | |
| Pérdida de peso desde los 30 años ^d | 0.72 | 0.98 | | | | | | | | | |
| Garmendia ML y col., Chile, 2007 ²⁸ | 170 CaMa y 170 Co Hospitalarios. | 33-86 | Resistencia a la insulina HOMA > 2.5 | 0.84 | 2.70 ^{*,**} | 1.4 | | | | | |
| | | | Insulina (mg/dL) | 1.06 | 1.01 | 1.02 | X | | | | X |
| | | | Glucosa (mg/dL) | 1.03 | 1.01 ^{*,**} | 1.01* | | | | | |
| Lobelo F y col., Colombia, 2006 ²⁹ | Ecológico | > 45 a | Act. física | | | 0.76* | X | | | | |
| Ortiz-Rodríguez S y cols., México, 2008 ³⁰ | 58 Ca 58 Co Poblacionales y Hospitalarios | | Act física Moderada (hrs/sem) | 0.99 | 0.91 ^{*,**} | | | | | | |
| | | | Act. física total (METs/hora-semana) | 0.95 | 0.88 ^{*,**} | | X | X | X | | X |

* p<0.05

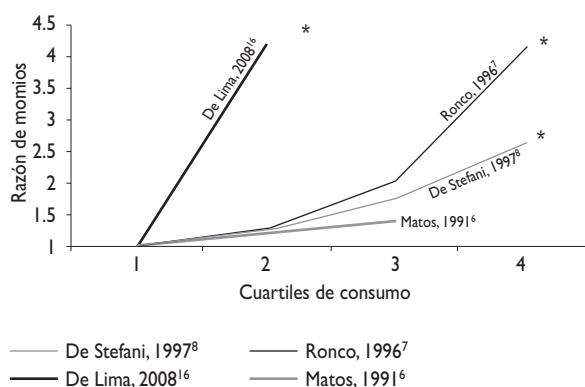
** p de la prueba de tendencia <0.05

a= T₃ vs. T₁b= Q₄ vs. Q₁

c= Alto vs. bajo

d= Sí vs. no

e= T₃ vs. T₁f= Q₄ vs. Q₁



* "p" de la prueba de tendencia <0.05

FIGURA 1. RIESGO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL CONSUMO DE CARNES ROJAS EN PAÍSES DE AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE

ha notificado de forma consistente también en Brasil¹⁶ y Argentina.⁶ Al respecto, en uno de los estudios en el que se estratificó por estado menopáusico, se identificó un incremento del riesgo significativo entre las posmenopáusicas respecto de las premenopáusicas.⁸

Los mecanismos subyacentes propuestos para la relación entre carnes rojas y CM se basan en la producción de compuestos nitrosos y la liberación de hierro. Los compuestos nitrosos se generan durante la digestión como consecuencia de las bacterias presentes en el estómago y el intestino grueso, así como durante el proceso de cocción, en el cual las elevadas temperaturas favorecen la generación de aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos. De manera adicional, durante el proceso de cocción el grupo hem libera hierro, que favorece la producción de radicales libres, activa los factores de transcripción encargados de la respuesta oxidativa, las citocinas proinflamatorias y las señales de hipoxia.²

En contraste, el consumo de carotenos, vitaminas C y E, entre otras, se ha vinculado con un decremento del riesgo de CM en Uruguay,⁹ que es consistente con el efecto protector de la ingestión de vegetales de hojas verdes y frutas no cítricas, identificado en Argentina,⁵ y el consumo de manzana y sandía en Brasil.¹⁵

En México se ha reconocido que el consumo de cebolla y espinaca,¹⁰ grasas poliinsaturadas y vitamina E,¹⁹ vitamina B₁₂ y folato,²¹ además de flavonoles, flavones y otros fitoestrógenos,²³ reduce de modo considerable el riesgo de CM; en contraste, el consumo de hidratos de carbono y en particular la sacarosa lo incrementa.²⁰ En

relación con la mortalidad, un estudio ecológico reciente sugiere que el alto consumo de fibras y magnesio²² reduce en grado sustancial la mortalidad por CM.

La cebolla, al igual que la espinaca y muchos otros alimentos de origen vegetal, son ricos en fitoquímicos, los cuales ejercen su función protectora a través de varios mecanismos: antioxidantes, antiproliferativos, promotores de la apoptosis, y también como antiestrógenos, debido a su afinidad por los receptores estrogénicos, sobre todo el receptor estrogénico de tipo beta.³² Por su parte, el papel protector del folato³³ y otros micronutrientes (p. ej., magnesio)³⁴ se debe a su participación en la síntesis, estabilidad y reparación del ADN, mecanismos cuya alteración se relaciona con el proceso de carcinogénesis.

En cuanto al consumo de alcohol, en el plano mundial se considera que la evidencia disponible es convincente en relación con el incremento del riesgo de CM, tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas, y se calcula que existe un incremento del riesgo de alrededor de 10% por el consumo de 10 mg por día de etanol.³⁵ En la región de ALC sólo dos estudios, uno en Brasil (OR = 2.15; IC95% 1.04-4.25 > 10 copas/año)²⁵ y otro en Chile (OR = 1.61; IC95% 1.06-2.54, consumo excesivo, sí o no)²⁶, señalan un aumento del riesgo de CM vinculado con el consumo de alcohol.

Las bebidas alcohólicas pueden contener sustancias carcinógenas (acetaldehídos), además de que el alcohol por sí mismo puede solubilizar otros carcinógenos externos para que penetren en la célula. Asimismo, se ha demostrado que el alcohol modifica el metabolismo y la acción de los estrógenos y sus efectos pueden tener la mediación de la generación de radicales libres.²

Factores relacionados con la dieta y el riesgo de cáncer de mama

La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la ingestión y el gasto calórico, este último determinado en especial por la actividad física. El mecanismo propuesto es un incremento de la reacción inflamatoria corporal, y como consecuencia de los niveles circulantes de hormonas, como insulina, factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF) y estrógenos. Esto crea un ambiente que promueve la carcinogénesis e inhibe la apoptosis.³⁶

El CM se ha estudiado en relación con la obesidad, la actividad física y, en fecha más reciente, con patrones metabólicos vinculados con la ingestión de nutrientes que aportan calorías, como los hidratos de carbono. Aunque los mecanismos no se han definido con claridad, se ha identificado que la obesidad, evaluada a través del índice de masa corporal (IMC), es un factor de riesgo para el CM en las mujeres posmenopáusicas y un factor

protector en las mujeres premenopáusicas.² En la región de ALC, uno de los estudios que evaluó el IMC reporta en todas las mujeres un riesgo de CM cerca de dos veces mayor en mujeres con un IMC ≥ 30 .²⁶ En contraste, en Brasil²⁷ se observó una disminución significativa del riesgo de CM con un IMC actual y máximo ≥ 30 en mujeres premenopáusicas. En Argentina, la obesidad evaluada por medio del índice cintura-cadera se relacionó con un riesgo significativamente mayor de CM en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.²⁴

Otros factores que son determinantes de la obesidad incluyen la ingestión de alimentos con alto índice glucémico, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina. La ingestión de hidratos de carbono incrementa la respuesta glucémica e insulínica y, en consecuencia, mediante las IGF altera la proliferación celular y la apoptosis.³⁶ En México, la ingestión de una gran carga glucémica se relacionó con un incremento significativo del riesgo de CM en mujeres posmenopáusicas.¹³ Por su parte, en Chile se ha informado un aumento significativo del riesgo CM en mujeres posmenopáusicas vinculado con la resistencia a la insulina y la hiperglucemia,²⁸ así como una concentración promedio de triglicéridos séricos significativamente mayor entre los casos de CM en comparación con los controles.²⁴

Por su parte, la actividad física se ha relacionado con una disminución del riesgo de CM en mujeres posmenopáusicas. No obstante, aunque existen posibles mecanismos biológicos que explicarían dicho efecto (reducción de grasa corporal, metabolismo de hormonas esteroideas exógenas, eficiencia del sistema inmunitario, etc.), la información disponible no permite extrapolarlo a mujeres premenopáusicas.² Un estudio ecológico realizado en Bogotá estimó que 14.2% de las muertes por CM en mujeres mayores de 45 años se debe a inactividad física.²⁹ En México, otro estudio señaló³⁰ una reducción del riesgo de CM por cada hora adicional a la semana de actividad física moderada.

Discusión

La investigación sobre dieta y CM conducida en diferentes países de Latinoamérica ha contribuido al estado del arte y muestra en particular el efecto protector de los vegetales y frutas,^{5,9} el pescado,¹² la fibra,¹⁷ la vitamina B₁₂ y el folato,²¹ varios fitoestrógenos (en particular el flaván 3-ol y el pinoselinol),²³ el licopeno⁹ y las grasas poliinsaturadas,^{18,19} además del incremento del riesgo potencial de la elevada ingestión calórica,⁵ el consumo de carnes rojas,^{7,8,15,16} carnes procesadas,¹⁴ la forma de preparación de las carnes,¹² leche y algunos productos lácteos,¹¹ grasas saturadas⁷ y sacarosa,²⁰ además de compuestos secundarios como las aminas heterocíclicas.⁸

No obstante, es importante mencionar que pese al gran número de proyectos realizados, un gran porcentaje de ellos carece de las características metodológicas que sustentan con rigor científico los resultados. De manera específica, la mayor parte incluye sólo estimadores de asociación (razones de momios) y carece de pruebas de tendencia dosis-respuesta y control por variables de confusión importantes, como la lactancia, lo cual limita el alcance de la información que comunican.

Como ya se mencionó, el consenso mundial más reciente considera que la evidencia científica sobre el consumo de alimentos y nutrimentos específicos y su efecto en la incidencia del CM no es concluyente, por lo cual se requieren muchos más estudios en este sentido. Con la finalidad de hacer más efectivos en términos del costo las futuras investigaciones, es posible que se requiera un esfuerzo latinoamericano para diseñar y desarrollar de modo conjunto nuevos y más ambiciosos estudios que evalúen las interacciones de la dieta, con contaminantes y polimorfismos genéticos específicos, que podrían realizarse con base en la experiencia ya existente en la región.

En contraste con otros cánceres, para los cuales es posible la prevención primaria a través de vacunas (cáncer cervicouterino, hepático) o eliminación del tabaco (cáncer de pulmón), la prevención primaria del CM es aún poco factible, en parte debido al conocimiento parcial de los determinantes modificables (esto es, dieta y ejercicio) que lo producen y en su caso el gran reto poblacional que conlleva el cambio de los hábitos dietéticos y la actividad física. Por lo anterior, es evidente la necesidad de incrementar el conocimiento acerca de los factores de riesgo de dicho tumor y fortalecer la prevención secundaria, es decir, el diagnóstico temprano (mamografía), que por el momento es la alternativa factible.

Referencias

1. Nelson N. Migrant studies aid the search for factors linked to breast cancer risk. *J Nat Cancer Inst* 2006;98:436-38.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR, 2007.
3. Globocan 2002: Data Sources and Methods [database on the Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2005 [consultado el 1 de mayo, 2008]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>.
4. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), FAOSTAT on-line statistical service. Food Security Statistics. Disponible en: http://www.fao.org/faostat/foodsecurity/index_es.htm. Consultado el 26 de octubre, 2008.
5. Iscovich JM, Iscovich RB, Howe G, Shiboski S, Kaldor JM. A case-control study of diet and breast cancer in Argentina. *Int J Cancer* 1989;44:770-776.
6. Matos EL, Thomas DB, Sobel N, Vuoto D. Breast cancer in Argentina: case-control study with special reference to meat eating habits. *Neoplasma* 1991;38:357-366.

7. Ronco A, De Stefani E, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Meat, fat and risk of breast cancer: a case-control study from Uruguay. *Int J Cancer* 1996;65:328-331.
8. De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Guidobono M, Deneo-Pellegrini H. Meat intake, heterocyclic amines, and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Can Epidemiol Biomar Prev* 1997;6:573-581.
9. Ronco A, De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Leborgne F. Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1999;35:111-119.
10. Torres-Sanchez L, Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Rueda-Neria C, Wolff MS. Food sources of phytoestrogens and breast cancer risk in Mexican women. *Nutr Cancer* 2000;37:134-139.
11. Ronco AL, De Stefani E, Dátoli R. Dairy foods and risk of breast cancer: a case-control study in Montevideo, Uruguay. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:457-463.
12. Ronco AL, De Stefani E, Fabra A. White meat intake and the risk of breast cancer: a case-control study in Montevideo, Uruguay. *Nutr Res* 2003;23:151-162.
13. Lajous M, Willett W, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Hernandez-Avila M, Romieu I. Glycemic load, glycemic index, and the risk of breast cancer among Mexican women. *Can Caus Control* 2005;16:1165-1169.
14. Ronco AL, De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. Food patterns and risk of breast cancer: A factor analysis study in Uruguay. *Int J Cancer* 2006;119:1672-1678.
15. Di Pietro PF, Medeiros NI, Vieira FG, Fausto MA, Bello-Klein A. Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. *Nutr Hosp* 2007;22:565-572.
16. Lima FE, Rosario Dias S, Oliveira Latorre M, Carvalho Costa MJ, Fisberg RM. Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. *Cad Saude Publica* 2008;24:820-828.
17. De Stefani E, Correa P, Ronco A, Mendilaharsu M, Guidobono M, Deneo-Pellegrini H. Dietary fiber and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1997;28:14-19.
18. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A. Essential fatty acids and breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer* 1998;76:491-494.
19. Bonilla-Fernandez P, Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez LE, Tortolero-Luna G, Lopez-Carrillo L. Nutritional factors and breast cancer in Mexico. *Nutr Cancer* 2003;45:148-155.
20. Romieu I, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Willett W, Hernandez-Avila M. Carbohydrates and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomar Prev* 2004;13:1283-1289.
21. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, Willett W, Romieu I. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Can Epidemiol Biomar Prev* 2006;15:443-448.
22. Galván-Portillo M, Flores A, Torres-Sánchez L, Hernández R, López-Carrillo L. Consumo de micronutrientos y mortalidad por cáncer mamario en mujeres premenopausicas mexicanas. *Cancerología* 2007;2:345-350.
23. Torres-Sanchez L, Galvan-Portillo M, Wolff MS, Lopez-Carrillo L. Dietary consumption of phytochemicals and breast cancer risk in Mexican women. *Public Health Nutr* 2008 Jul 23:1-7. [Epub ahead of print]
24. Schreier LE, Berg GA, Basilio FM, Lopez GI, Etkin AE, Wikinski RL. Lipoprotein alterations, abdominal fat distribution and breast cancer. *Biochem Mol Biol Int* 1999;47:681-690.
25. Mendonça GA, Eluf-Neto J, Andrada-Serpa MJ, Carmo PA, Barreto HH, Inomata ON, et al. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *Int J Cancer* 1999;83:596-600.
26. Atalah E, Urteaga C, Rebolledo A, Medina E, Csendes A. Breast cancer risk factors in women from Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 2000;128:11-11.
27. Vasconcelos AB, Azevedo e Silva Mendonça G, Sichieri R. Height, weight, weight change and risk of breast cancer in Rio de Janeiro, Brazil. *Sao Paulo Med J* 2001;119:62-66.
28. Garmendia ML, Pereira A, Alvarado ME, Atalah E. Relation between insulin resistance and breast cancer among Chilean women. *Ann Epidemiol* 2007;17:403-409.
29. Lobelo F, Pate R, Parra D, Duperly J, Pratt M. [Burden of mortality associated to physical inactivity in Bogota, Colombia]. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2006;8(Suppl 2):28-41.
30. Ortiz-Rodriguez SP, Torres-Mejia G, Mainero-Ratchelous F, Angeles-Llerenas A, Lopez-Caudana AE, Lazcano-Ponce E, et al. [Physical activity and breast cancer risk in Mexican women] *Salud Publica Mex* 2008;50:126-135.
31. Santiago E, Gonzalez MJ, Matos MI, Perez CM. Association between dietary fat and breast cancer in Puerto Rican postmenopausal women attending a breast cancer clinic. *P R Health Sci J* 1998;17:235-241.
32. Duffy C, Perez K, Partridge A. Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2007;57:260-277.
33. Szyfa M, Pakneshanb P, Rabbanib SA. DNA methylation and breast cancer. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1187-1197.
34. Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res* 2001;475:113-121.
35. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234-45.
36. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:103-11.