
Nutrición y cáncer

PID_00269490

Begoña Manuel Keenoy

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 5 horas



Begoña Manuel Keenoy

El encargo y la creación de este recurso de aprendizaje UOC han sido coordinados por la profesora: Laura Esquiús de la Zarza (2020)

Primera edición: marzo 2020
© Begoña Manuel Keenoy
Todos los derechos reservados
© de esta edición, FUOC, 2020
Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona
Realización editorial: FUOC

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño general y la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este eléctrico, químico, mecánico, óptico, grabación, fotocopia, o cualquier otro, sin la previa autorización escrita de los titulares de los derechos.

Índice

Introducción	5
1. Epidemiología del cáncer	7
1.1. Mundial	7
1.2. Europa	8
1.3. España	9
2. Métodos de estudio epidemiológico del cáncer	10
2.1. Bases de datos y registros del cáncer	10
2.2. Parámetros epidemiológicos	11
2.3. Causalidad	11
2.4. Tipos de estudio y grados de evidencia	12
2.5. Herramientas para investigar la relación cáncer/nutrición	14
2.6. Estudios de investigación más conocidos	16
3. Factores de riesgo de cáncer	19
4. La alimentación como factor modificable de riesgo o protección	22
5. Peso y composición corporal. Balance energético. Ingesta de calorías frente a ejercicio físico	26
5.1. Cáncer de mama	29
5.2. Mecanismos de acción y evidencia biológica experimental	30
5.3. Medidas preventivas basadas en estudios de cohorte e intervención	31
5.4. Ejercicio físico	32
6. Calidad y proporción de carbohidratos, lípidos y proteínas ..	34
6.1. Calidad de los carbohidratos (índice glicémico; contenido en fibra)	34
6.1.1. Evidencia epidemiológica	34
6.1.2. Mecanismos de acción y evidencia biológica experimental	35
6.2. Grasas	35
6.2.1. Evidencia epidemiológica	35
7. Micronutrientes	40
7.1. Suplementos de vitaminas y minerales	40
7.2. Vitamina D	41

8. Frutas y verduras: compuestos fitoquímicos bioactivos.....	43
8.1. Evidencia epidemiológica	43
8.2. Compuestos bioactivos en los alimentos vegetales	44
8.3. Mecanismos de acción y evidencia biológica experimental	45
9. Contaminantes carcinógenos en los alimentos.....	47
10. Carnes rojas, procesadas y embutidos.....	49
10.1. Evidencia epidemiológica	49
10.2. Mecanismos de acción y evidencia biológica experimental	50
10.3. Consejos de ingesta	50
11. Alcohol.....	52
12. Patrones dietéticos.....	53
12.1. Dieta mediterránea (DM)	53
12.2. Dieta antiinflamatoria	54
12.3. Dietas vegetarianas, veganistas y macrobióticas	55
13. Conclusiones, recomendaciones generales y perspectivas de futuro.....	56
Bibliografía.....	59

Introducción

El cáncer se define como la enfermedad causada por una proliferación incontrolada de un grupo de células que adquieren las tres características siguientes:

- **Invasividad** (diseminación local e infiltración de tejidos vecinos).
- Capacidad de inducir **neoangiogénesis** (formación de nuevos vasos sanguíneos que aportan más nutrientes para el crecimiento tumoral).
- **Metástasis** (diseminación a distancia estableciendo focos tumorales autónomos).

El origen del cáncer (carcinogénesis u oncogénesis) es el desequilibrio causado por la división masiva de células que no se consigue frenar por la muerte celular fisiológica (apoptosis). Es un proceso muy complejo e intervienen en él múltiples factores genéticos y ambientales. La alteración fundamental es el daño genético o «mutación», que afecta a un solo nucleótido, a fragmentos de ADN, a partes de los cromosomas o incluso a grupos de cromosomas. Al acumularse varias mutaciones aparecen células con un fenotipo transformado que es incapaz de reparar el ADN dañado ni de controlar el ciclo celular, la apoptosis, la transducción de señales celulares, la protección inmunológica y la programación energética.

Estos procesos se desarrollan durante años y se distinguen varias fases:

1) Iniciación: un agente iniciador (tabaco, radiaciones, hormonas, infecciones, inflamación, carcinógenos en los alimentos, alcohol, etc.) daña genes supresores de tumores (en menos del 10 % de los casos este gen «dañado» se hereda). De esta manera, genes normales del crecimiento celular (protooncogenes) se convierten en genes que estimulan a la célula a dividirse descontroladamente (oncogenes)

2) Promoción: agentes promotores estimulan la proliferación de la célula mutada y el daño a otros genes impide la reparación del ADN mutado.

3) Progresión: daño adicional al ADN y cambios epigenéticos que afectan a la transcripción de los genes y que estimulan la invasividad, la formación de nuevos vasos sanguíneos y la metástasis, características típicas del cáncer maligno.

En cada fase intervienen diferentes factores, y el impacto de factores cancerígenos o protectores puede variar según la fase. Al actuar de manera acumulativa durante periodos mucho mayores a los que cubren la mayoría de los es-

tudios, el efecto cancerígeno puede tardar décadas en manifestarse. Es decir, el **periodo de latencia entre la exposición al factor y el inicio del cáncer** puede ser de diez a veinte años.

Por tanto, al dar recomendaciones sobre factores con posible impacto sobre el cáncer es importante el distinguir entre:

- **Susceptibilidad genética** en sujetos que heredan una mutación procancerígena, por ej., BRCA1 en cáncer de mama.
- **Prevención primaria** para prevenir la iniciación, promoción y progresión de la carcinogénesis.
- **Prevención secundaria** para prevenir las recidivas, reducir la mortalidad y aumentar la calidad de vida de pacientes diagnosticados de cáncer durante y después del tratamiento.

Enlaces recomendados

Podéis encontrar más explicaciones sobre el cáncer en general en los siguientes enlaces:

Asociación Española contra el Cáncer (AECC). «Todo sobre el cáncer» [en línea]. <www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer>

Instituto Catalán de Oncología (ICO). «Conocer el cáncer» [en línea]. <http://ico.gencat.cat/es/el-cancer/coneixer_el_cancer/>

Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (National Cancer Institute). «¿Qué es el cáncer?» [en línea]. <www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

Organización Mundial de Salud. «Cáncer: datos y cifras» [en línea]. <www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © (2019). «¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?» [en línea]. <<https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?showall=&start=2>>

1. Epidemiología del cáncer

1.1. Mundial

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. La incidencia y mortalidad del cáncer sigue aumentando mundialmente y en los países ricos la mortalidad debida al cáncer ya supera la debida a las enfermedades cardiovasculares. Se estima que para 2030 el cáncer puede afectar a uno de cada dos individuos.

Los tumores más frecuentes a nivel mundial fueron los de pulmón, mama, colorrectal, próstata, estómago e hígado.

Estos datos provienen de los siguientes estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo:

1) **Global Burden of Disease Cancer Collaboration (GBD)**. La Colaboración sobre la Carga Global de la Enfermedad Cáncer publicó en 2018 una revisión sistemática con datos de 2016 sobre incidencia (17,2 millones de casos de cáncer incidentes), mortalidad por cáncer (8,9 millones de muertes) y de carga morbídica (213,2 millones de DALYs o *disability-adjusted life years*: años de vida ajustados por discapacidad o años de vida sana perdidos). Entre 2006 y 2016 la incidencia se incrementó en un 28 %, un incremento que resulta mayor en los países menos desarrollados.

Lecturas recomendadas

G. A. Roth; D. Abate; K. H. Abate; S. M. Abay; C. Abbafati; N. Abbasi y otros (2018). «Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017». *The Lancet* (vol. 392, núm. 10159, págs. 1736-1788).

Global Burden of Disease Cancer Collaboration (2018). «Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study». *JAMA Oncology* (vol. 4, núm. 11, págs. 1553-1568).

2) **International Agency for Research on Cancer (IARC)** of the World Health Organization (WHO). La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer o Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) de la Organización Mundial de Salud (OMS) recogió datos sobre 36 tipos de cánceres y cáncer en general en 185 países. En el GLOBOCAN 2018 se estima que en 2018 se diagnosticaron 18,1 millones de casos de cáncer y 9,6 millones de personas fallecieron a causa del cáncer.

Muertes por cáncer

Debemos señalar que cerca del 70 % de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos que no disponen de medios ni de los datos necesarios para impulsar políticas de lucha contra la enfermedad.

Lectura recomendada

The Lancet (2018). «GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer». *The Lancet* (vol. 392, núm. 10152, pág. 985).

3) Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE). Estudio Prospectivo de Epidemiología Urbana y Rural es un estudio prospectivo de cohorte de 155.722 sujetos en 21 países de ingresos altos, medios y bajos con un seguimiento medio de 7,4 años. Estudia periódicamente la relación entre ingesta alimentaria y mortalidad y concluye que en países ricos la mortalidad debida al cáncer era dos veces mayor que la debida a enfermedades cardiovasculares, pero en países pobres mortalidad cardiovascular era tres veces mayor.

Enlaces recomendados

Podéis consultar datos sobre incidencia, prevalencia, factores de riesgo y distribución geográfica de los diferentes tipos de cáncer en los siguientes enlaces:

International Association of Cancer Registries (IARC). «Cancer Today» (bases de datos) [en línea]. <<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>> y en <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>>

NIH Instituto Nacional del Cáncer en EEUU. «Estadísticas del cáncer» [en línea]. <www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>

Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO). «Cancer Mortality database» [en línea]. <www.who.int/cancer/resources/incidences/en/>

Our World in Data. «Cancer» [en línea]. Dispone de gráficas claras con datos sobre todos los tipos de cáncer en diferentes regiones mundiales. <<https://ourworldindata.org/cancer>>

UICC. «GLOBOCAN 2018». <www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>

1.2. Europa

En la página de promoción de salud de la Comisión Europea (EU Science Hub-EU burden from non-communicable diseases and key risk factors) se describen los datos del GBD para Europa y se señala que en Europa la mortalidad debida a cáncer se acerca a la de enfermedades cardiovasculares pero que la carga morbídica (DALYs o años de vida sana perdidos) es parecida, como se aprecia en la tabla 1.

Tabla 1. Porcentaje de muertes y de años de vida sana perdida causados por enfermedades no contagiosas en la Unión Europea en 2017

Enfermedad	% de la carga total en la Unión Europea (2017)	
	Muertes	DALYs (años de vida sana perdidos)
Enfermedades no contagiosas	91,3	86,6
Enfermedades cardiovasculares	36,4	18,4
Neoplasmas (cáncer)	27,6	18,6
Alteraciones neurológicas	11,5	8,5
Enfermedades respiratorias crónicas	5,0	4,5

Tabla traducida de: «Estimated percentage of deaths and disability-adjusted life years (DALYs disability adjusted life year (DALY), a measure of the years of healthy life lost) within the EU in 2017 from non-communicable diseases (NCDs)» [en línea]. <<https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/societal-impacts/burden>>

Lectura recomendada

S. Yusuf; P. Joseph; S. Rangarajan; S. Islam; A. Mentz; P. Hystad y otros (2019). «Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study». *The Lancet* (pii: S0140-6736(19)32008-2). doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2. [Epub].

Enlaces recomendados

Podéis consultar datos sobre diferentes regiones y Europa en los siguientes enlaces:

IARC. «GLOBOCAN 2018 en diferentes regiones del mundo» [en línea]. <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>>

Science Hub de la Comisión Europea. «Global Burden of Disease Europe 2017» [en línea]. <<https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/societal-impacts/burden>>

Enfermedad	% de la carga total en la Unión Europea (2017)	
	Muertes	DALYs (años de vida sana perdidos)
Enfermedades digestivas	4,6	4,1
Diabetes y enfermedades renales	3,7	4,3
Otras enfermedades no contagiosas	1,3	3,8
Trastornos por uso de drogas	0,7	2,0
Trastornos musculoesqueléticos	0,3	10,3
Enfermedades de la piel y subcutáneas	0,2	2,4
Trastornos mentales	0,002	6,6
Enfermedades sensoriales		3,2

Tabla traducida de: «Estimated percentage of deaths and disability-adjusted life years (DALYs disability adjusted life year (DALY), a measure of the years of healthy life lost) within the EU in 2017 from non-communicable diseases (NCDs)» [en línea]. <<https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/societal-impacts/burden>>

1.3. España

En España, basándose en los datos de 2012 del GLOBOCAN, se estimaron 228.482 nuevos casos de cáncer para el año 2017 y una previsión de 315.413 casos para el año 2035. Según estos datos el 60,4 % de los casos se diagnostican en personas mayores de 65 años.

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en España en el año 2017 fueron los de colorrecto, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago.

Enlace recomendado

Podéis consultar datos sobre España en el siguiente sitio web:

SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica ©). «Las cifras del cáncer en España 2018» [en línea]. <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf>

Tumores en varones y en mujeres

En varones, los más frecuentes son: próstata, pulmón, colorrecto, vejiga, estómago, riñón, hígado, páncreas, linfoma no Hodgkin y leucemias. En mujeres: mama, colon, útero, pulmón, ovario, páncreas, estómago, linfoma no Hodgkin, melanoma cutáneo y cérvix.

2. Métodos de estudio epidemiológico del cáncer

2.1. Bases de datos y registros del cáncer

En cada país o región los registros del cáncer recogen periódicamente el **número absoluto de casos nuevos** diagnosticados según el tipo de cáncer, además de otros datos sociodemográficos, como edad, sexo, atención sanitaria, factores de riesgo, hábitos y estilo de vida.

En **España** se recogen los datos proporcionados por los Registros Hospitalarios de Tumores, el Instituto Nacional de Estadística (INE), por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III, y por los grupos cooperativos EUROCARE (EUROCARE-5) y REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer) y el Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).

Enlaces recomendados

Podéis consultar las bases de datos de las diferentes entidades y registros en los siguientes enlaces:

A. Jemal; L. Torre; I. Serjomataram; F. Bray (eds.) (2019). *The Cancer Atlas* (3.^a ed.) [en línea]. Elaborado por la American Cancer Society (ACS), la Union for International Cancer Control (UICC) y la International Agency for Research on Cancer (IARC). <<http://canceratlas.cancer.org/>> y <http://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2019/10/ACS_CA3_Book.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (EE. UU.). <www.cdc.gov/cancer/> y en castellano: <www.cdc.gov/spanish/cancer/index.htm>

REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer). <<http://redcan.org/es/index.cfm>>

Datos sobre supervivientes (pacientes diagnosticados de cáncer):

American Cancer Society (ACS). «Cancer Statistics Center», página de datos estadísticos sobre la creciente población de supervivientes (enfermos diagnosticados y tratados). <<https://cancerstatisticscenter.cancer.org/>>

Centers for Disease Control and Prevention. «Cancer survivors». <<https://www.cdc.gov/cancer/survivors/index.htm>>

European Cancer Registry (EUROCARE). Recopila datos sobre prevalencia y el pronóstico y los cuidados de pacientes ya diagnosticados de cáncer en Europa. <www.eurocare.it/>

Global Surveillance of Cancer Survival (CONCORD). Recopila datos mundialmente sobre supervivencia de pacientes con cáncer. <<https://csg.lshtm.ac.uk/research/themes/concord-programme/>>

National Cancer Institute (NCI) Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER). Presenta datos sobre cada tipo de cáncer en Estados Unidos. <<https://seer.cancer.gov/statfacts/>> y <<https://cancercontrol.cancer.gov/ocs/>>

Unión Europea. Proyecto FACT (Fighting Against Cancer Today) (2008). «Responding to the Challenge of Cancer in Europe» [en línea]. <https://ec.europa.eu/health/ph_information/reporting/docs/cancer_en.pdf>

2.2. Parámetros epidemiológicos

Los datos aportados por los registros del cáncer son analizados por varias entidades, como por ejemplo la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO) mediante la plataforma The Global Cancer Observatory (GCO), que reúne los esfuerzos de los distintos proyectos de la IARC (International Agency for Research on Cancer o CIIC, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer), entre los que se encuentran GLOBOCAN, Cancer Incidence in Five Continents (CI5); International Incidence of Childhood Cancer (IICC); además de Cancer Survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America (SurvCan).

Los resultados de estos análisis permiten calcular los siguientes parámetros de interés para el estudio epidemiológico del cáncer:

- **Incidencia:** expresa el número de casos nuevos por 100.000 personas por año. Para poder comparar entre diferentes países, se ajusta por la edad, ya que las pirámides de población pueden ser diferentes. Por ejemplo, según el GLOBOCAN 2018 la **tasa de incidencia ajustada por la edad** o Tia (ASR, *age standardized rate*) para Europa del Sur fue de 278,4 y para Europa Occidental 323,4, comparado con 350,2 en Norteamérica y 108,3 en África occidental (<<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>>).
- **Prevalencia:** expresa la proporción de una población que tiene cáncer (el número de casos de cáncer por el número total de individuos en la población) en un momento dado o durante un periodo determinado. También se puede ajustar por la edad (TPa).
- **Tasa de mortalidad ajustada (TMA):** número de muertes por cáncer por 100.000 habitantes durante un periodo determinado.
- **Supervivencia:** proporción de pacientes con cáncer que siguen vivos a los 5 años.

2.3. Causalidad

Para decidir si el consumo de un determinado alimento, patrón dietético, hábito o estilo de vida tiene importancia en el cáncer, se investiga si existe una relación o asociación con la frecuencia y el pronóstico del cáncer. Aunque sea estadísticamente significativa, es importante distinguir si esta relación es de causalidad o no.

En el caso del cáncer tenemos grandes dificultades para estudiar una relación causa-efecto. Por ejemplo, el periodo de latencia entre la exposición al factor que se investiga y la aparición de la enfermedad puede ser de décadas; a me-

nudo existe *confounding* o confusión debida a otros factores que coinciden con el factor que está siendo investigado, por ejemplo, consumo de alimentos orgánicos y estilo de vida sano. También se debe tener en cuenta que el cáncer es causado por múltiples factores que pueden interferir entre sí y que el impacto de cada factor potencialmente causal difiere según el tipo de cáncer.

Los criterios para poder valorar si la relación es de causalidad son:

- **Asociación fuerte:** por ejemplo, el aumento o la disminución de riesgo que se asocia al factor es pronunciado.
- **Dosis-respuesta:** por ejemplo, un mayor consumo se asocia con un mayor riesgo (o a la inversa en caso de los factores protectores).
- **Relación temporal:** por ejemplo, el consumo ocurre antes de la aparición del cáncer teniendo en cuenta que el periodo de latencia puede ser de años.
- **Consistencia de los resultados:** se observan resultados similares al repetir los estudios, en diferentes grupos y condiciones.
- **Ausencia de distorsiones metodológicas:** correcto diseño del estudio, recogida y análisis de datos, fuentes de errores sistemáticos.
- **Ausencia de explicaciones alternativas:** por ejemplo, no se puede explicar la relación observada por el impacto de otros factores de confusión.
- **Plausibilidad biológica:** por ejemplo, la relación es compatible con las propiedades moleculares y los mecanismos fisiopatológicos investigados en estudios de cultivos celulares y modelos animales.

2.4. Tipos de estudio y grados de evidencia

Se distinguen principalmente los estudios:

- **Observacionales:** descriptivos; sus resultados permiten identificar factores que pueden estar potencialmente asociados al cáncer y así generar hipótesis sobre su posible influencia protectora o procancerígena. Se dividen en:
 - transversales (ecológicos de población, crosseccionales, censos, encuestas, estudios de casos y controles) y
 - longitudinales o de seguimiento (prospectivos y retrospectivos; estudios de cohorte).
- **Intervención:** investiga el efecto de factores con potencial impacto sobre la aparición y el pronóstico del cáncer en condiciones óptimas para evitar

interferencias por factores de confusión, por ejemplo, estudios aleatorizados a doble ciego.

Dependiendo de la pregunta que se quiera investigar y de los datos y parámetros que se quieran recoger, se diseñan diferentes tipos de estudio, resumidos en la tabla 2, para investigar la relación entre cáncer y nutrición.

Tabla 2. Pregunta que investigar y tipo de estudio

Pregunta	Denominación Parámetro	Tipo de estudio
¿Qué proporción de la población se diagnostica de (un tipo de) cáncer cada año?	Incidencia	Encuestas y censos transversales, estudios de cohorte
¿Qué proporción de la población tiene cáncer actualmente?	Prevalencia	Encuestas y censos transversales, estudios de cohorte
¿Qué factores causan cáncer?	Etiología	Caso-control, cohortes
¿Cómo se puede adaptar la nutrición para prevenir o tratar el cáncer?	Prevención y terapia nutricional	Clínicos, de intervención
¿Se puede detectar antes de la aparición de síntomas?	Cribado	Clínicos
¿Cuál es el resultado de la terapia o prevención?	Pronóstico	Clínicos, cohortes

Cada tipo de estudio tiene sus ventajas, pero también sus limitaciones metodológicas y éticas, riesgos de sesgo y errores. Por ejemplo, los estudios observacionales transversales no permiten investigar la relación temporal entre factores de riesgo o protección y cáncer, y es difícil corregir por las interferencias debidas a los factores de confusión.

Por tanto, el peso o grado de la evidencia aportada por cada estudio puede variar.

Ejemplo

El peso de la evidencia aportada por un metaanálisis de estudios de intervención es mayor que el de un estudio observacional o el de un informe que describe casos clínicos. Pero se debe tener en cuenta que en nutrición no siempre es factible ni ético diseñar estudios de intervención aleatorizados.

De una manera sencilla se puede graduar la calidad de la evidencia (siendo 1 la evidencia de mejor calidad y más convincente):

- 1) Evidencia sólida de por lo menos una revisión sistemática con metaanálisis de estudios de intervención aleatorizados a doble ciego y bien diseñados.
- 2) Evidencia sólida de por lo menos un estudio de intervención aleatorizado con un número adecuado de participantes.

3) Evidencia de estudios pseudoaleatorizados o no aleatorizados, estudios de cohorte, estudios de temporalidad y estudios de caso-control pareados.

4) Evidencia de estudios no experimentales de más de un grupo de investigación y reportes o informes de casos clínicos.

5) Opiniones de expertos basándose en evidencia clínica, en estudios descriptivos y en informes de comités de expertos.

Cómo decidir si un estudio está bien diseñado

Para ello, se consultan las pautas o directrices de los grupos:

- STROBE (STrengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para estudios observacionales. <<https://strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>>
- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para estudios de intervención. <www.consort-statement.org/>

Los expertos que elaboran recomendaciones sobre el impacto de diferentes factores en cáncer repasan las publicaciones científicas y calculan el grado de la evidencia global aportada por los estudios para decidir si es más o menos robusta o sólida, convincente, probable o no evidente. Por ejemplo, en la OMS distinguen los siguientes grupos:

1) Disponemos de **suficiente evidencia** de carcinogenicidad en humanos. En otras palabras, hay pruebas convincentes de que el agente causa cáncer. La evaluación se basa generalmente en estudios epidemiológicos que muestran el desarrollo de cáncer en humanos que han sufrido una exposición al agente que se investiga.

2) La **evidencia limitada** significa que se ha observado una asociación positiva entre la exposición al agente y el cáncer, pero que no se pueden descartar otras explicaciones para las observaciones (denominado técnicamente sesgo o confusión).

2.5. Herramientas para investigar la relación cáncer/nutrición

1) **Encuestas de ingesta.** Los cuestionarios de consumo alimentario son de varios tipos: los más simples recogen solo información sobre frecuencia de consumo de cada alimento por semana o mes, pero en los más detallados se obtienen también datos sobre cantidad y frecuencia, sobre consumo real registrado durante una semana o durante 24 horas. Para disminuir los problemas de falta de reproducibilidad, se pueden repetir varios días y en diferentes épocas del año.

Lectura recomendada

R. P. Harris; M. Helfand; S. H. Woolf; K. N. Lohr; C. D. Mulrow; S. M. Teutsch y otros (2001). «Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A review of the process». *American Journal of Preventive Medicine* (vol. 20, núm. 3, págs. 21-35).

Enlace recomendado

Podéis encontrar más detalles sobre grados de evidencia en: **Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)** de la Universidad de Oxford. <www.cebm.net/>

Es bien conocido que esta información sufre de errores sistemáticos (por ej., subestimación de ingesta calórica, de alcohol, grasas, etc.) y errores aleatorios debidos al diseño y a los métodos de medición.

Por esta razón se validan los resultados sobre consumo con la medición de biomarcadores.

2) Biomarcadores

a) De estado nutricional:

- Medidas antropométricas: por ej., peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia braquial, fuerza muscular, bioimpedancia.
- Tasa metabólica basal.
- Composición corporal: por ej., calcio, nitrógeno corporal, selenio en uñas.
- Niveles en sangre: por ej., prealbúmina en plasma, ácido ascórbico en leucocitos.

b) De ingesta. Un biomarcador nutricional de ingesta es aquel compuesto –o metabolito de este– que se mide en el organismo (plasma, orina, tejido adiposo...) y se utiliza para conocer la exposición del individuo al alimento. Los más utilizados, en función de qué ingesta quieran valorar, son:

- Para calorías: agua doblemente etiquetada (*doubly labeled water*).
- Para proteínas: excreción de nitrógeno en orina de 24 horas.
- Para ácidos grasos: en tejido adiposo, en plasma, en eritrocitos.
- Otros: minerales, vitaminas.

Es importante verificar las siguientes características del biomarcador: vida media adecuada, buena correlación biomarcador frente a ingesta, precisión, especificidad, sensibilidad, variabilidad entre sujetos y temporalidad.

3) Medidas para cuantificar relación entre factor de riesgo o protección y cáncer o mortalidad por cáncer

a) Population attributable fractions (PAF, fracción atribuible de la población). Es una medida de la proporción de casos de cáncer que se pueden atribuir al factor de riesgo; se calcula la proporción de todos los cánceres que no hubieran ocurrido en caso de ausencia del factor de riesgo.

b) Odds ratio (OR, razón de posibilidades o razón de productos cruzados). Es una medida de la posibilidad de que aparezca cáncer según la exposición al factor que se investiga. En estudios retrospectivos de caso (cáncer) - control (sin cáncer) se compara la proporción expuesta al factor investigado (por ej., obesidad) en cada grupo y se calcula el ratio o cociente.

Ejemplos de errores

Errores en las tablas de composición de alimentos, en el tamaño de las porciones, composición según cocinado, procesamiento, etc.

Lectura recomendada

S. A. Bingham (2002). «Biomarkers in nutritional epidemiology». *Public Health Nutr* (vol. 5, núm. 6A, págs. 821-827).

Lectura recomendada

K. F. Brown; H. Rungay; C. Dunlop; M. Ryan; F. Quartly; A. Cox y otros (2018). «The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015». *British Journal of Cancer* (vol. 118, núm. 8, págs. 1130-1141).

Ejemplo

Un OR > 1 (con intervalos de confianza 95 > 1) significa que la exposición al factor se asocia con un mayor riesgo de cáncer, y viceversa para factores de protección.

c) **Relative risk** (RR, riesgo relativo). Se utiliza en estudios prospectivos de cohorte y en estudios de seguimiento clínicos. Es una medida del riesgo de aparición de cáncer en el grupo expuesto comparado con el grupo no expuesto.

Ejemplo

RR >1 (con intervalos de confianza 95 > 1) significa que la exposición al factor se asocia con un mayor riesgo de cáncer, y viceversa para factores de protección.

d) **Hazard ratio** (HR). Se utiliza en estudios de cohorte clínicos y prospectivos. Es una medida de la posibilidad de que en un momento determinado aparezca (o fallezca por) cáncer en un grupo expuesto al factor que se investiga, comparado a otro grupo no expuesto.

Enlaces recomendados

Podéis encontrar más explicaciones sobre estos términos en:

IARC. «Metodología» [en línea]. En: *La proporción de cánceres en Francia atribuidos a estilo de vida y factores ambientales* (cap. 3, en francés). <https://gco.iarc.fr/resources/paf-france_en.php> y <https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf>

National Cancer Institute (NCI), Instituto Nacional del Cáncer en EE. UU. *Diccionario*. <www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>

2.6. Estudios de investigación más conocidos

Para investigar la relación temporal entre un factor y el desarrollo del cáncer se utilizan estudios longitudinales de cohorte, en los que se evalúa regularmente la exposición al factor investigado, por ej., consumo de alimentos, ingestas de nutrientes, etc. y se hace un seguimiento de los participantes durante años, y el parámetro que se mide (*outcome*) son los casos nuevos de cáncer o la mortalidad por cáncer.

En Europa el más importante es el estudio EPIC (*European Prospective Investigation on Cancer*) o *Estudio prospectivo europeo sobre nutrición y cáncer* (en colaboración con la OMS y la IARC). Incluye 23 centros de estudio en diez países europeos, incluida España. Desde 1992 se reclutaron 519.978 participantes de la población general. Se evaluó la ingesta mediante cuestionarios calibrados y se anotaron los casos de cáncer en los registros nacionales.

Lecturas recomendadas

E. Salamanca-Fernández; M. Rodríguez Barranco; M. J. Sánchez (2018). «La dieta como causa del cáncer: principales aportaciones científicas del Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC)». *Nutrición Clínica en Medicina* (vol. XII, núm. 2, págs. 61-79).

K. E. Bradbury; P. N. Appleby; T. J. Key (2014). «Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 100, supl. 1, págs. 394S-8S).

Enlace recomendado

Podéis encontrar información general sobre el EPIC en el siguiente enlace: <<https://epic.iarc.fr/>>

Otros estudios prospectivos conocidos son:

- ACLS: *Aerobics Center Longitudinal Study*
- HALE: *Healthy Ageing: a Longitudinal Study in Europe*
- HPFS: *Health Professionals Follow-up Study*
- IWHS: *Iowa Women's Health Study*
- MEC: *Multiethnic Cohort Study*
- NHS: *Nurses' Health Study*
- NIH-AARP: *National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study*
- SNC: *Swiss National Cohort*
- SWLH: *Swedish Women's Lifestyle and Health*
- WHI: *Women's Health Initiative*

Pero los estudios de cohorte necesitarían tener un elevado **número de participantes** durante largos periodos de tiempo para conseguir suficiente poder estadístico y así poder controlar todos los **factores de confusión** (*confounding factors*) conocidos, tales como tabaquismo, medicación (por ej., aspirina), sustitución hormonal, menarquia, paridad, antecedentes familiares, etc.

De ahí la iniciativa, en Estados Unidos, de agrupar los datos de diferentes estudios, como por ejemplo el *Pooling Project of Prospective Studies on Diet and Cancer* que se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Cohortes en EE. UU. con repositorios de muestras de sangre y/o ADN

Estudio	Año en que comenzó la recogida de muestras biológicas	Tamaño total del cohorte	Número con muestras biológicas almacenadas
<i>Health Professionals Follow-up Study</i>	1986	52.000	30.000
<i>Nurses' Health Study I</i>	1989	122.000	63.000
<i>Washington County Study</i>	1989	33.000	33.000
<i>Women's Health Study</i>	1992	40.000	28.000
<i>Women's Health Initiative</i>	1993	162.000	162.000
<i>NCI PLCO Study</i>	1994	155.000	70.000
<i>Nurses' Health Study II</i>	1996	116.000	60.000
<i>American Cancer Society CPS-II LifeLink Study</i>	1998	184.000	109.000
<i>Multiethnic Cohort Study</i>	1996	215.000	80.000*
<i>Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort</i>	1999	78.000	54.000
<i>Agricultural Health Study</i>	1999	90.000	35.000

* Resultados esperados tras la finalización

Tabla extraída de W. Willett y otros (2007). «Merging and Emerging Cohorts, Not worth the wait». *Nature* (vol. 445, núm. 7125, págs. 257-258).

Lectura recomendada

W. C. Willett; W. J. Blot; G. A. Colditz; A. R. Folsom; B. E. Henderson; M. J. Stampfer (2007). «Merging and emerging cohorts: not worth the wait». *Nature* (vol. 445, núm. 7125, págs. 257-258).

Estudio	Año en que comenzó la recogida de muestras biológicas	Tamaño total del cohorte	Número con muestras biológicas almacenadas
<i>Southern Community Cohort Study</i>	2002	90.000*	80.000*
<i>Black Women's Cohort Study</i>	2005	59.000	41.000*
Total	-	1.396.000*	845.000

* Resultados esperados tras la finalización

Tabla extraída de W. Willet y otros (2007). «Merging and Emerging Cohorts, Not worth the wait». *Nature* (vol. 445, núm. 7125, págs. 257-258).

3. Factores de riesgo de cáncer

Teniendo en cuenta la multiplicidad de factores causales y la complejidad y larga duración del proceso cancerígeno, se estima que los factores iniciadores y promotores de la carcinogénesis son principalmente ambientales o exógenos (estilo de vida, infecciones, radiaciones, contaminación) y que los factores genéticos hereditarios solo explican el 5-10 % de las muertes por cáncer.

Para comparar el impacto relativo de los diferentes factores de riesgo y de protección se han analizado los estudios observacionales de diferentes regiones y mundialmente. En la tabla 4 se muestran tres estudios ilustrativos.

Tabla 4. Riesgo de cáncer atribuible a factores de riesgo conocidos

Organismo	International Agency for Research on Cancer (IARC), Global Cancer Observatory (GCO) y Registros Nacionales	Center Disease Control (CDC), National Cancer Institute (NCI)	Cancer Registries y National Health Service (NHS) UK
País, año	Francia área metropolitana, 2015	EE. UU., 2014	Reino Unido, 2015
Referencia	IARC 2018 (*)	Islami y otros (2018)	Brown y otros (2018)
Casos de cáncer nuevos	346.000	1.570.975	359.547
% atribuible a factores de riesgo conocidos	41,1 %	42 %	37,7 %
...tabaco	19,8 %	19 %	15,1 %
...alcohol	8,0 %	5,6 %	3,3 %
...alimentación (insuficiente fruta y verdura y lácteos, charcutería y carne roja)	5,4 %		2-4 % (3,3 % insuficiente fibra, 1,5 % carne procesada)
...sobrepeso, obesidad	5,4 %	7,8 %	6,3 %
...radiaciones UV	3,0 %		3,8 %
...actividad física insuficiente	0,9 %		0,5 %
...radiaciones ionizantes (radón y diagnóstico médico)	1,8 %		1,9 %
...hormonas exógenas (contraceptivos y hormonas menopausia)	0,8 %		0,6 %
...lactancia insuficiente	0,5 %		0,7 %
...polución del aire	0,4 %		1,0 %

* IARC (2018). *Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine* [en línea]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. <http://gco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php>, <https://gco.iarc.fr/resources/paf-france_en.php> y <https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf>

Organismo	International Agency for Research on Cancer (IARC), Global Cancer Observatory (GCO) y Registros Nacionales	Center Disease Control (CDC), National Cancer Institute (NCI)	Cancer Registries y National Health Service (NHS) UK
...químicos carcinógenos ambiente (arsénico en agua, benceno en aire)	0,1 %		
...infecciones (H. pylori, virus hepatitis, papiloma, etc.)	4,0 %		3,6 %
...exposición profesional	3,6 %		3,8 %

* IARC (2018). *Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine* [en línea]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. <http://gco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php>, <https://gco.iarc.fr/resources/paf-france_en.php> y <https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf>

Lectura recomendada

F. Islami; A. Goding Sauer; K. D. Miller; R. L. Siegel; S. A. Fedewa; E. J. Jacobs y otros (2018). «Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (vol. 68, núm. 1, págs. 31-54).

Basándose en estos datos, diversas organizaciones de salud pública coinciden en destacar los factores de riesgo que vemos en la tabla 5.

Tabla 5. Factores modificables con impacto sobre el cáncer

Organismo	Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC) y Organización Mundial de Salud (OMS, WHO)	Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
Título	<i>Código Europeo contra el Cáncer</i>	<i>Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz</i>
Referencia y enlace	< https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/doce-formas > < www.europeancancerleagues.org/wp-content/uploads/2018/01/ecac_ES3.pdf >	S. Aguilar Huergo y otros (2017). <i>Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz</i> [en línea]. Sociedad Española de Oncología Médica. < https://seom.org/manual-prevencion/2/ >
Factores	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaco • Humo ajeno • Peso corporal saludable • Actividad física • Alimentación • Alcohol • Exposición al sol y rayos ultravioleta • Contaminantes • Radiación • Lactancia materna y tratamiento de reposición hormonal • Vacunación e infecciones • Cribado (diagnóstico precoz) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • Consumo de alcohol • Alimentación y obesidad • Actividad física • Ocupación profesional y ambiente • Radiaciones ultravioletas • Infecciones • Sexo, reproducción y hormonas • Cribado (colorrectal, mama, cervicouterino)

Interesa señalar que menos de la mitad de los casos se pueden atribuir a los factores de riesgo conocidos que se hayan investigado. Esta cifra varía según el sexo y el tipo de cáncer. Por ejemplo, los datos del **Global Burden of Disease Study** (GBD) en 195 países muestran que se pueden atribuir a factores de riesgo conocidos el 100 % de las muertes por cáncer cervical (infecciones) y el 84 % de muertes por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón (tabaco y polución del aire), pero que solo el 26,8 % de muertes por cáncer de mama, el 4,4 %

por cáncer de próstata y el 0 % por linfoma de Hodgkin se pueden atribuir a factores de riesgo conocidos, como tabaco, dieta, nutrición, obesidad, alcohol, contaminación del aire y carcinógenos ambientales.

Lecturas recomendadas

E. Gakidou; A. Afshin; A. A. Abajobir; K. H. Abate; C. Abbafati; K. M. Abbas y otros (2017). «Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016». *The Lancet* (vol. 390, núm. 10100, págs. 1345-1422).

J. D. Stanaway; A. Afshin; E. Gakidou; S. S. Lim; D. Abate; K. H. Abate y otros (2018). «Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017». *The Lancet* (vol. 392, núm. 10159, págs. 1923-1994).

Este dato indica que una importante proporción de cánceres todavía no se pueden explicar y pueden ser causados por «mutaciones que ocurren al azar o por causas aún desconocidas».

Por tanto, no solo la prevención enfocada a combatir los factores de riesgo conocidos, sino el diagnóstico (cribado) y tratamiento precoz siguen siendo primordiales para disminuir la mortalidad por cáncer.

El mensaje principal de los estudios sobre factores de riesgo es que en torno a un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol.

Todos estos factores son modificables y evitarlos o disminuir su impacto es la mejor medida para la prevención primaria del cáncer, ya que otros factores importantes tales como sexo, raza, edad, altura y antecedentes familiares no se pueden cambiar (Roth y otros, 2018; *The Lancet*, 2018).

Enlaces recomendados

Podéis consultar recomendaciones generales para evitar los factores de riesgo conocidos en:

National Cancer Institute (NCI), Instituto Nacional del Cáncer en EE. UU. «Dieta» [en línea]. <www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta>

Organización Mundial de la Salud. «Cáncer. Prevención del cáncer» [en línea]. <<https://www.who.int/cancer/prevention/es/>>

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. «Prevención del cáncer» [en línea]. <<https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/prevencion-cancer?showall=&start=1>>

4. La alimentación como factor modificable de riesgo o protección

La aparición y el pronóstico del cáncer están estrechamente relacionados con la alimentación, el estado nutricional del individuo y su actividad física. Por un lado, la alimentación y la calidad de la dieta influyen sobre el riesgo de iniciar el proceso cancerígeno y su evolución, y, por otro lado, padecer un cáncer (junto con el tratamiento) tiene un impacto importante sobre el estado nutricional del paciente y cómo este afecta a su vez al pronóstico del paciente.

Continuamente se recopila información y evidencia científica que corrobora la importante relación entre alimentación, estilo de vida y cáncer, y varios organismos internacionales y comités de expertos actualizan regularmente esta información para sacar conclusiones robustas y derivar los consejos adecuados.

El World Cancer Research Fund (WCRF) y su Continuous Update Project (CUP) publican su informe aproximadamente cada diez años, el tercero y último en 2018: *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective, The Third Expert Report* (<www.wcrf.org/dietandcancer>).

Interesa acceder a las dos matrices que ilustran gráficamente el impacto de cada factor de riesgo o protección en cada tipo de cáncer:

1) Con evidencia fuerte (<www.wcrf.org/sites/default/files/CUP-Strong-Evidence-Matrix.pdf>).

En **cáncer de mama** la evidencia es diferente en las mujeres pre- y posmenopáusicas:

- Es «convinciente» que la talla alta aumente el riesgo; el alcohol, la ganancia de peso y la adiposidad también aumentan el riesgo, pero solo en mujeres posmenopáusicas.
- Es «probable» que el alcohol y el peso al nacer aumenten el riesgo en mujeres premenopáusicas. La actividad física, la lactancia y la adiposidad de joven disminuyen el riesgo.

Es interesante también fijarse en los cuadrados grises, que denotan los factores para los que hasta ahora no se ha podido demostrar que tengan un impacto sobre riesgo.

En este último informe del WCRF distinguen entre dieciocho tipos de cáncer según su localización y se resume la evidencia sobre el impacto de los siguientes factores relacionados con la dieta y el estilo de vida:

- granos integrales, verduras y fruta
- carne, pescado y lácteos
- alimentos preservados y procesados
- bebidas no alcohólicas
- alcohol
- otros elementos de la dieta (carga glicémica, vitaminas, patrones dietéticos)
- actividad física
- adiposidad corpórea y ganancia de peso
- talla y peso al nacer
- lactancia

Las recomendaciones universales que se derivan de esta información se resumen en los ejemplos de la tabla 6.

Tabla 6. Recomendaciones generales de alimentación y estilo de vida

Organismo	World Cancer Research Fund (WCRF), American Institute for Cancer Research (IARC) y Continuous Update Project (CUP)	IARC (Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer) y Organización Mundial de Salud (WHO, OMS)	Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
Título	<i>Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective, The Third Expert Report 2018</i>	<i>Código Europeo contra el Cáncer *</i>	<i>Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz</i>
Referencia y enlace	«Cancer Prevention Recommendations». < https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-prevention-recommendations >	«Doce formas de reducir el riesgo de cáncer: alimentación y actividad física». < https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/doce-formas/alimentacion > < https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/doce-formas/actividad-fisica > < www.europeancancerleagues.org/wp-content/uploads/2018/01/ecac_ES3.pdf >	S. Aguilar Huergo y otros (2017). <i>Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz</i> [en línea]. Sociedad Española de Oncología Médica. < https://seom.org/manual-prevencion/2/ >

* En el Código Europeo contra el Cáncer se señala que quienes siguen un estilo de vida saludable y peso corporal en línea con las recomendaciones tienen un riesgo de padecer cáncer un 11-18 % menor que quienes no respetan dichas recomendaciones.

Fuente: Código Europeo contra el Cáncer. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). «Comisión Europea: Doce formas de reducir el riesgo de cáncer. ¿En cuánto se reduce el riesgo de cáncer al llevar una alimentación saludable?» [en línea]. <<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/doce-formas/alimentacion/492-en-cuanto-se-reduce-el-riesgo-de-cancer-al-llevar-una-alimentacion-saludable>>

Organismo	World Cancer Research Fund (WCRF), American Institute for Cancer Research (IARC) y Continuous Update Project (CUP)	IARC (Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer) y Organización Mundial de Salud (WHO, OMS)	Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
Consejos	<ul style="list-style-type: none"> • Mantén un peso sano • Sé físicamente activo • Consume granos integrales, verduras, fruta y legumbres • Evita los alimentos rápidos (<i>fast food</i>) ricos en grasas, almidones y azúcares • Limita la carne roja y procesada • Limita las bebidas azucaradas • Limita las bebidas alcohólicas • No confíes en suplementos • Amamanta a tu bebé • Sigue las mismas recomendaciones después de haber sido diagnosticado de cáncer 	<ul style="list-style-type: none"> • Tener un peso corporal normal [índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 24,9 kg/m²] • Evitar los alimentos que favorecen el aumento de peso, como las bebidas azucaradas y la comida rápida • Practicar una actividad moderada durante, al menos, 30 minutos diarios • Consumir preferentemente alimentos de origen vegetal • Limitar el consumo de carne roja • Evitar la carne procesada • Limitar el consumo de bebidas alcohólicas • Dar el pecho (las mujeres) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantenga un peso saludable • Haga ejercicio a diario. Limite el tiempo que pasa sentado • Consuma gran cantidad de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras • Limite alimentos hipercalóricos (ricos en grasas y azúcares) y evite bebidas azucaradas • Evite la carne procesada y limite el consumo de carne roja y de alimentos con mucha sal • Limite el consumo de alcohol, aunque lo mejor es evitar las bebidas alcohólicas • Si puede, amamante a su bebé

* En el Código Europeo contra el Cáncer se señala que quienes siguen un estilo de vida saludable y peso corporal en línea con las recomendaciones tienen un riesgo de padecer cáncer un 11-18 % menor que quienes no respetan dichas recomendaciones.

Fuente: Código Europeo contra el Cáncer. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). «Comisión Europea: Doce formas de reducir el riesgo de cáncer. ¿En cuánto se reduce el riesgo de cáncer al llevar una alimentación saludable?» [en línea]. <<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/doce-formas/alimentacion/492-en-cuanto-se-reduce-el-riesgo-de-cancer-al-llevar-una-alimentacion-saludable>>

Lectura recomendada

T. Norat; C. Scoccianti; M. Boutron-Ruault; A. Anderson; F. Berrino; M. Cecchini y otros (2015). «European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer». *Cancer Epidemiology* (vol. 39, págs. S56-S66).

5. Peso y composición corporal. Balance energético. Ingesta de calorías frente a ejercicio físico

Según cifras de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) de 2012 y en concordancia con las cifras de la tabla 4, el 3,6 % de los nuevos casos de cáncer en adultos (aproximadamente medio millón de casos) se atribuyen a un exceso de peso. Ya que la prevalencia de obesidad ha aumentado en un 27,5 % en las últimas tres décadas, se estima que se podrían haber evitado la cuarta parte de los cánceres asociados a la obesidad si la población mundial hubiese mantenido el mismo IMC que en 1982.

El impacto del exceso de adiposidad no es el mismo para todos los tipos de cáncer, pero según los datos más recientes, la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) y el World Cancer Research Fund (WCRF) concluyen que existe suficiente evidencia de que el exceso de peso está relacionado con la aparición de tumores digestivos.

Por tanto, tener sobrepeso u obesidad aumenta el riesgo de tener cáncer de boca, faringe y laringe, de esófago (adenocarcinoma), de estómago (cardia), de páncreas, de vesícula biliar, de hígado, colorrectal, de mama (posmenopausia), de ovarios, endometrial, de próstata (avanzado) y de riñón (<www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/body-fatness>).

En España, el Instituto Nacional del Cáncer destaca esta información gráficamente en: <www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/obesidad/canceres-asociados-sobrepeso-infografia>.

La figura del último *International Diet and Cancer Report* ilustra los diferentes grados de evidencia según la localización del cáncer (figura 2).

Cáncer y obesidad

El 63,8 % de estos cánceres asociados a obesidad se dieron en los países desarrollados.

Enlace recomendado

Podéis encontrar cifras sobre exceso de peso en el mundo en el siguiente enlace: <www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Figura 2. Adiposidad corporal, aumento de peso y riesgo de cáncer

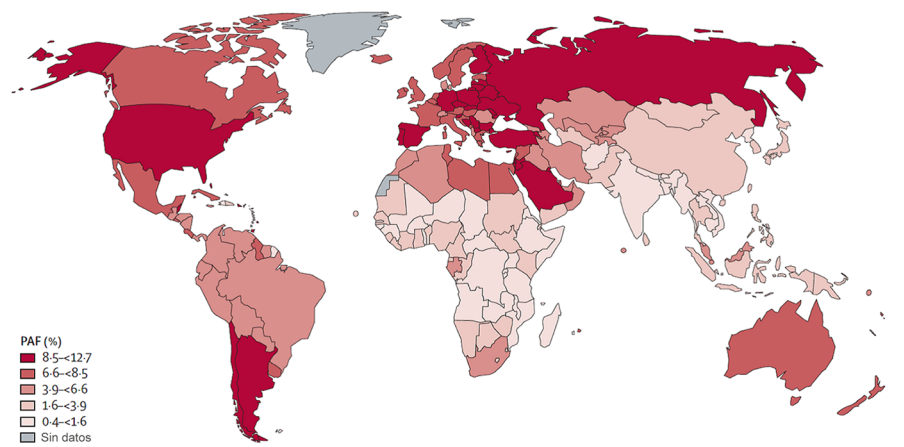
Grasa corporal y ganancia de peso y riesgo de cáncer					
Clasificación de la WCRF y la AICR		Disminuye el riesgo		Aumenta el riesgo	
		Exposición	Localización del tumor	Exposición	Localización del tumor
Pruebas fehacientes	Convincentes			Grasa corporal en adultos	Esófago (adenocarcinoma) 2016 ¹ Páncreas 2012 ¹ Hígado 2015 ² Colorrectal 2017 ¹ Mama (posmenopausia) 2017 ^{1,3} Endometrio 2013 ^{4,5} Riñón 2015 ¹
	Probables	Grasa corporal en adultos	Mama (premenopausia) 2017 ^{1,2}	Ganancia de peso en adultos	Mama (posmenopausia) 2017 ³
		Grasa corporal en jóvenes	Mama (premenopausia) 2017 ^{3,6} Mama (posmenopausia) 2017 ^{3,6}	Grasa corporal en adultos	Boca, faringe y laringe 2018 ¹ Estómago (cardia) 2016 ² Vesícula 2015 ^{2,7} Ovario 2014 ^{2,5,8} Próstata (avanzado) 2014 ^{1,9}
Pruebas limitadas	Limitadas – sugerentes			Grasa corporal en adultos	Cérvix (IMC \geq 29 kg/m ²) 2017 ^{2,5}
Pruebas fehacientes	El efecto sustancial en riesgo es improbable	Ningún riesgo identificado			

- Las conclusiones para la grasa corporal de un adulto y los siguientes tipos de cáncer se basaron en pruebas marcadas por el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura y la proporción entre la cintura y la cadera: boca, faringe y laringe; esófago (adenocarcinoma); páncreas; colorrectal; de mama (pre- y posmenopausia); próstata (avanzado); y riñón.
- Las conclusiones para la grasa corporal de un adulto y los siguientes tipos de cáncer se basaron en pruebas marcadas por el IMC: estómago (cardia), vesícula, hígado, ovario y cérvix (IMC \geq 29 kg/m²).
- Las pruebas sobre la relación entre grasa corporal, ganancia de peso, circunferencia de cintura y cáncer de mama se muestran por separado para el cáncer de mama en pre- y posmenopausia, porque está demostrado que el estado menopáusico modifica esta relación.
- La conclusión para la grasa corporal de un adulto y el cáncer de endometrio se basó en pruebas marcadas por el IMC (incluyendo el IMC en edades comprendidas entre los 18 y los 25 años), por la ganancia de peso, por la circunferencia de la cintura y por la proporción entre la cintura y la cadera.
- No se ha demostrado que el estado menopáusico modifica la relación entre grasa corporal y cáncer de endometrio, de ovario o cervical, por lo que las pruebas se muestran conjuntamente para todas las mujeres sin distinguir entre pre o postmenopausia.
- Las pruebas para la relación entre grasa corporal en jóvenes y cáncer de mama (pre- y posmenopáusico) proviene de mujeres de edades comprendidas entre los 18 y los 30 años e incluye aquellas pruebas marcadas por el IMC.
- La grasa corporal de un adulto puede incidir de manera indirecta en el riesgo de cáncer de vesícula, a través de cálculos biliares, o directamente, ya sea tras la formación de cálculos biliares o en su ausencia. Aún no es posible separar estos efectos.
- El efecto de la grasa corporal de un adulto en el riesgo de cáncer ovárico puede variar de acuerdo con el tipo de tumor, la terapia hormonal durante la menopausia o el estado menopáusico.
- El efecto de la grasa corporal de un adulto en el riesgo de cáncer de próstata se observó en pacientes con cánceres de próstata avanzados, de grado alto y mortales.

Fuente: Figura extraída del *Diet and Cancer Report 2018*. Disponible en: <www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/body-fatness>

Para ilustrar las diferencias entre distintas regiones geográficas, la IARC también ha publicado mapas mundiales con los PAF debidos al exceso de peso, como se aprecia en la figura 3 para mujeres.

Figura 3. Fracción de la población con casos nuevos de cáncer atribuibles a un índice de masa corporal (IMC) elevado en mujeres



PAF de nuevos casos de cáncer causados en 2012 por un elevado IMC en hombres y mujeres por países
PAF = *population attributable fraction* (fracción atribuible de población)

Fuente: Figura extraída de Arnold (2015)

Para dar una idea de los grados de evidencia disponibles para los diferentes tipos de cáncer, se ilustra en la siguiente tabla (tabla 7) el grado de protección que se conseguiría al no tener exceso de peso. En ella también se aprecia el impacto (menos fuerte) del exceso de peso sobre **otros cánceres no relacionados con el tracto digestivo**, como por ejemplo cáncer de ovario, tiroides, meningioma y mieloma múltiple.

Tabla 7. Grado de evidencia sobre la prevención de cáncer en ausencia de exceso de adiposidad corporal, según localización o tipo de cáncer

Localización o tipo de cáncer	Grado de evidencia en humanos	Riesgo relativo del IMC más alto que ha sido evaluado frente a IMC normal (95 % CI)
Esófago: adenocarcinoma	Suficiente	4,8 (3,0-7,7)
Cardias gástrico	Suficiente	1,8 (1,3-2,5)
Colorrectal	Suficiente	1,3 (1,3-1,4)
Hígado	Suficiente	1,8 (1,6-2,1)
Vesícula	Suficiente	1,3 (1,2-1,4)
Páncreas	Suficiente	1,5 (1,2-1,8)
Mama: posmenopáusico	Suficiente	1,1 (1,1-1,2)§
Cuerpo uterino	Suficiente	7,1 (6,3-8,1)
Ovario	Suficiente	1,1 (1,1-1,2)
Riñón: carcinoma de células renales	Suficiente	1,8 (1,7-1,9)
Meningioma	Suficiente	1,5 (1,3-1,8)
Tiroides	Suficiente	1,1 (1,0-1,1)§
Mieloma múltiple	Suficiente	1,5 (1,2-2,0)

Tabla extraída de Béatrice Lauby-Secretan (2016)

Lectura recomendada

M. Arnold; N. Pandeya; G. Byrnes; A. G. Renehan; G. A. Stevens; M. Ezzati y otros (2015). «Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study». *The Lancet Oncology* (vol. 16, núm. 1, págs. 36-46).

Lectura recomendada

B. Lauby-Secretan; C. Scoccianti; D. Loomis; Y. Grosse; F. Bianchini; K. Straif (2016). «Body Fatness and Cancer GÇö Viewpoint of the IARC Working Group». *New England Journal of Medicine* (vol. 375, núm. 8, págs. 794-798).

Basándose en estas cifras, se ha estimado que:

- Un incremento de 1 kg/m² del IMC aumenta el riesgo global de cáncer en un 1 %. Un incremento de 5 kg/m² (por encima de 18,5 kg/m²) aumenta el riesgo en un 10 % (HR 1,09 (95 % CI 1,04-1,14)).
- El exceso de peso y adiposidad explica el 14 % de las muertes por cáncer en hombres y el 20 % en mujeres.
- En EE. UU. el mantener un IMC por debajo de 25 kg/m² puede evitar de once mil a dieciocho mil muertes por cáncer de mama al año.

5.1. Cáncer de mama

En el último *CUP report* de 2017 (<www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer>) se presenta la evidencia aportada por 119 estudios (de cohortes, casos control y ecológicos) de todo el mundo, en más de doce millones de mujeres y más de 260.000 casos de cáncer de mama. Concluye que el exceso de peso corporal es una causa de cáncer de pecho en mujeres posmenopáusicas, con un aumento del riesgo de un 12 % por cada incremento del IMC de 5 kg/m².

Es importante distinguir entre el **cáncer de mama pre- y posmenopausal** y el importante impacto de la terapia hormonal sustitutiva. Tener sobrepeso u obesidad en la edad adulta aumenta el riesgo de cáncer posmenopausal pero disminuye el riesgo de cáncer de mama premenopausal. Pero tener exceso de peso en la edad preadulta (18 a 30 años) paradójicamente protege contra el cáncer de mama pre- y posmenopausal.

Cabe destacar este estudio prospectivo del **Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group** de cohortes en América del Norte, Europa, Asia y Australia, seguidos desde 1963 hasta 2013, con 758.592 mujeres y 13.082 casos de cáncer premenopausal. En mujeres de 18 a 24 años, por cada aumento del IMC de 5 kg/m² se reducía el riesgo en un 23 %. El efecto protector del peso es más pronunciado en tumores negativos para receptores de hormonas (estrógeno).

Sin embargo, muchas mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, independientemente del estado de la menopausia, pueden ganar peso después del diagnóstico y este aumento de peso se asocia con un peor pronóstico y con un mayor riesgo para padecer comorbilidades, como diabetes tipo II, enfermeda-

Lecturas recomendadas

C. L. Parr; G. D. Batty; T. H. Lam; F. Barzi; X. Fang; S. C. Ho y otros (2010). «Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424,519 participants». *Lancet Oncol* (vol. 11, núm. 8, págs. 741-752).

E. E. Calle; C. Rodriguez; K. Walker-Thurmond; M. J. Thun (2003). «Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults». *New England Journal of Medicine* (vol. 348, núm. 17, págs. 1625-1638).

Lectura recomendada

The Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group (2018). «Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women». *JAMA Oncology* (vol. 4, núm. 11, e181771).

des cardiovasculares, linfedema, asma, dolor de espalda crónico, osteoartritis, mayor fatiga, deterioro funcional general y, en resumen, peor calidad de vida y menor supervivencia.

Lecturas recomendadas

M. J. Rodríguez San Felipe; M. A. Aguilar; B. Keenoy (2013). «Influence of body weight on the prognosis of breast cancer survivors; nutritional approach after diagnosis». *Nutr Hosp* (vol. 28, núm. 6, págs. 1829-1841).

M. Picon-Ruiz; C. Morata-Tarifa; J. J. Valle-Goffin; E. R. Friedman; J. M. Slingerland (2017). «Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (vol. 67, núm. 5, págs. 378-397).

5.2. Mecanismos de acción y evidencia biológica experimental

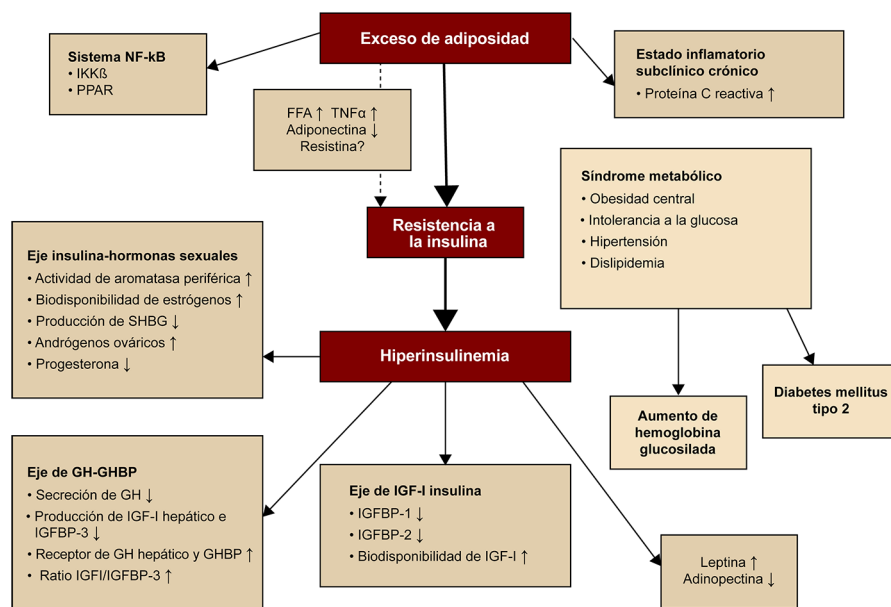
Las alteraciones patofisiológicas ligadas al exceso de adiposidad y a aportes calóricos excesivos (balance energético positivo) y que pueden explicar su efecto procancerígeno son:

- Hiperglicemia, resistencia a la insulina (hiperinsulinismo), síndrome metabólico y diabetes mellitus. El metabolismo energético de la célula cancerosa se reprograma y consume mucha más glucosa (hasta 40 veces más que una célula normal) vía la glicolisis anaerobia y una respiración mitocondrial menos eficiente, efecto descrito ya por Warburg en 1924. La diabetes y el tratamiento con insulina aumentan el riesgo de ciertos cánceres, por ejemplo, hígado, endometrio y páncreas.
- Exceso de crecimiento debido a factores de crecimiento, por ejemplo, factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor* IGF-1), y de respuesta a hormonas anabólicas, por ej., la insulina. Cada 5 cm más de talla se asocian a un 10 % mayor de riesgo de cáncer de, por ejemplo, riñón y mama, y algo menos (4 %) de ovario, páncreas, colorrectal y próstata.
- Desequilibrio hormonal, exposición a hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos, progesterona), por ej., para cáncer de mama durante periodos clave para el desarrollo del tejido mamario (menarquia, pubertad, embarazo y lactancia). En la menopausia el tejido adiposo es fuente importante de estrógenos sintetizados por la enzima aromatasa. La leptina induce factores de crecimiento vascular, por ej., *vascular endothelial growth factor* VEGF.
- Inflamación crónica: citoquinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL 6, adipocinas (adiponectina) y PPAR).
- Estrés oxidativo: especies reactivas de oxígeno que dañan ADN, factores de transcripción, por ej., Nf- κ B.
- Daño hepático (hígado graso, cirrosis, cálculos biliares).

- Daño mecánico, por ejemplo, daño e inflamación en pared de esófago por reflujo del contenido gástrico causado por la obesidad abdominal.

En la figura 4 se aprecian más detalles sobre los mecanismos subyacentes.

Figura 4. Modelo mecánico de las vías que median el exceso de adiposidad, la resistencia a la insulina y otros factores metabólicos con el riesgo de incidencia o recidiva de cáncer



Lectura recomendada

R. E. Patterson; C. L. Rock; J. Kerr; L. Natarajan; S. J. Marshall; B. Pakiz y otros (2013). «Metabolism and breast cancer risk: frontiers in research and practice». *J Acad Nutr Diet* (vol. 113, núm. 2, págs. 288-296).

Fuente: Figura extraída de Patterson y otros (2013). NF-kappaB: factor nuclear kappaB. IKKβ: IB kinase. PPAR: receptores activados por proliferadores de peroxisomas. FFA: ácidos grasos libres. TNFα: factor de necrosis tumoral alfa. SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales. GH: hormona de crecimiento. GHBP: proteína fijadora de hormona de crecimiento. IGF-I: factor de crecimiento insulínico tipo 1. IGFBP: proteína fijadora de factor de crecimiento insulínico tipo 1. ↑: aumento de concentración en sangre. ↓: disminución de concentración en sangre.

5.3. Medidas preventivas basadas en estudios de cohorte e intervención

Resumimos a continuación algunos ejemplos de estudios de seguimiento e intervención para investigar el impacto de un cambio de peso sobre riesgo de cáncer de mama y mortalidad:

1) El estudio prospectivo *Nurses Health Study* (NHS II) (www.nurseshealthstudy.org/about-nhs/key-contributions-scientific-knowledge) se diseñó para evaluar el impacto de factores modificables haciendo un seguimiento de más de 116.000 mujeres inscritas en 1989.

En 2006 se publicaron los resultados de 87.143 mujeres posmenopáusicas seguidas durante 26 años. Comparando con las mujeres que mantuvieron su peso, observamos que en las que tuvieron una:

- Pérdida de 10 kg mantenida, disminuyó el riesgo en un 30 %, y en un 57 % en caso de no haber recibido terapia hormonal sustitutiva (RR 0,43; 95 % CI, 0,21-0,86).

- Ganancia de 25 kg desde los 18 años, aumentó el riesgo en un 45 % (RR 1,45; 95 % CI, 1,27-1,66) y casi se duplicó en caso de no haber recibido terapia hormonal sustitutiva (RR 1,98; 95 % CI, 1,55-2,53).

El trabajo concluye que el 15 % de los casos de cáncer de mama en esta población de estudio se pueden atribuir (PAF) a una ganancia de peso de 2 kg desde los 18 años (24,2 % en caso de no haber recibido terapia hormonal sustitutiva).

Lectura recomendada

A. H. Eliassen; G. A. Colditz; B. Rosner; W. C. Willett; S. E. Hankinson (2006). «Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* (vol. 296, núm. 2, págs. 193-201).

2) **Womens Health Initiative Dietary Modification Trial** (WHI DM). Estudio de intervención dietética para perder peso en mujeres posmenopáusicas durante 8,5 años. Observaron que una pérdida mantenida de 2 kg disminuía el riesgo de cáncer de mama en un 9 % (HR 0,91; 95 % CI, 0,83-1,01).

Lectura recomendada

K. B. Michels; W. C. Willett (2009). «The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial: a post-mortem». *Breast Cancer Res Treat* (vol. 114, núm. 1, págs. 1-6).

En el caso de las mujeres ya diagnosticadas con cáncer de mama, varios estudios han investigado las estrategias nutricionales para mantener el peso adecuado en las mujeres con peso normal y conseguir una pérdida de peso en mujeres obesas o con sobrepeso. En general, intentaban disminuir el balance energético en 500-1.000 kcal mediante dieta y ejercicio físico y conseguían pérdidas de peso de 3-6 % (>2 kg) durante 2-5 años (Picon Ruiz y otros, 2017). Por ejemplo, en el estudio prospectivo y randomizado, el *Women's Intervention Nutrition Study* (WINS), con una dieta baja en grasas perdieron 3,7 % de peso (2,7 kg a los 5 años) y el riesgo de recidiva disminuyó en un 24 % (HR, 0,76; 95 % CI, 0,60-0,98).

5.4. Ejercicio físico

Disponemos de un gran peso de evidencia sobre el impacto beneficioso del ejercicio físico para mantener una vida sana y prevenir diversas enfermedades. En particular para el cáncer, se ha demostrado que una vida físicamente activa protege contra cáncer de endometrio, de mama posmenopausal y de colorrecto.

1) El *Nurses Health Study* (NHS) nos proporciona una información muy valiosa sobre el impacto de estilo de vida por el seguimiento de más de treinta años. En un primer análisis después de dieciséis años las mujeres con >7 horas por semana de ejercicio físico vigoroso o moderado tenían un riesgo 18 % menor de cáncer de mama (RR, 0,82; 95 % CI, 0,70- 0,97). Esta protección también se observó para cáncer de mama premenopausal (RR,0,77; 95 % CI,

Lectura recomendada

R. T. Chlebowski; G. L. Blackburn; C. A. Thomson; D. W. Nixon; A. Shapiro; M. K. Hoy y otros (2006). «Dietary Fat Reduction and Breast Cancer Outcome: Interim Efficacy Results From the Women's Intervention Nutrition Study». *Journal of the National Cancer Institute* (vol. 98, núm. 24, págs. 1767-1776).

Enlace recomendado

Podéis encontrar los enlaces a los estudios que se están llevando a cabo actualmente en: <<https://clinicaltrials.gov/>>.

0,44-0,93). Incluso después de haber sido diagnosticadas de cáncer, las pacientes que hacían >9 horas-MET (*metabolic equivalents*) por semana (por ej., andar de 3 a 5 horas) tenían mejor supervivencia.

Lecturas recomendadas

K. A. Whalen; S. Judd; M. L. McCullough; W. D. Flanders; T. J. Hartman; R. M. Bostick (2017). «Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores Are Inversely Associated with All-Cause and Cause-Specific Mortality in Adults». *J Nutr* (vol. 8, núm. 4, págs. 612-620).

M. S. Rice; A. H. Eliassen; S. E. Hankinson; E. B. Lenart; W. C. Willett; R. M. Tamimi (2016). «Breast Cancer Research in the Nurses' Health studies: Exposures Across the Life Course». *Am J Public Health* (vol. 106, núm. 9, págs. 1592-1598).

2) En el *Women's Health Initiative Study* (WHI) con un seguimiento de 7,3 años en mujeres posmenopausicas, el riesgo de cáncer de mama era entre un 15 y un 23% más bajo en el tercil más alto de actividad física (>9 horas-MET por semana) comparado con el tercil más bajo. Después del diagnóstico, el grupo de pacientes que aumentaban o mantenían una actividad física alta tenían menor mortalidad por cáncer de mama (HR 0,61; 95 % CI, 0,35-0,99).

Lectura recomendada

M. L. Irwin; A. McTiernan; J. E. Manson; C. A. Thomson; B. Sternfeld; M. L. Stefanick y otros (2011). «Physical Activity and Survival in Postmenopausal Women with Breast Cancer: Results from the Women's Health Initiative». *Cancer Prevention Research* (vol. 4, núm. 4, pág. 522).

Los mecanismos de acción se basan en los siguientes efectos con conocido impacto anticarcinógeno:

- Antiinflamatorio.
- Mejora el tránsito intestinal (menor contacto de la mucosa intestinal con mutágenos y toxinas).
- Impide ganancia de peso, resistencia a la insulina.
- Impide elevaciones excesivas de hormonas (de ovario, por ej., estrógenos).

La AIRC recomienda hacer por lo menos 150 minutos de ejercicio moderado o 75 minutos de ejercicio vigoroso por semana (<www.aicr.org/reduce-your-cancer-risk/physical-activity/physical-activity-and-cancer-risk.html>).

6. Calidad y proporción de carbohidratos, lípidos y proteínas

6.1. Calidad de los carbohidratos (índice glicémico; contenido en fibra)

6.1.1. Evidencia epidemiológica

Según el último CUP de 2017 (<www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-Cancer-2017-Report.pdf>), hay evidencia convincente de que los alimentos con fibra y los cereales integrales protegen contra cáncer colorrectal. Basándose en estos datos, la IARC estima que ingiriendo 90 g (tres porciones) de cereales integrales al día disminuiría el riesgo de **cáncer colorrectal** en un 17 %.

Pero la evidencia es menos fuerte para otros tipos de cáncer (<www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/wholegrains-veg-fruit>).

Para **cáncer de mama**, un metaanálisis de dieciséis estudios prospectivos de cáncer de mama concluyó que mayores ingestas de fibra dietética protegen (RR por cada 10 g/día de fibra 0,95; 95 % CI 0,91-0,98).

Lectura recomendada

D. Aune; D. S. M. Chan; D. C. Greenwood; A. R. Vieira; D. A. N. Rosenblatt; R. Vieira y otros (2012). «Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies». *Ann Oncol.* (vol. 23, núm. 6, págs. 1394-1402).

Igual que para otros factores, el grado de protección por los cereales integrales también varía según el tipo de cáncer de mama, siendo más pronunciado en posmenopáusicas con tumores sin receptores a estrógeno según un reciente metaanálisis de diecinueve publicaciones (RR por 50 unidades de carga glicémica 1,28; 95 % CI 1,08-1,52; y RR por 50 g/d de carbohidratos 1,13; 95 % CI 1,02-1,25).

Lectura recomendada

S. Schlesinger; D. S. M. Chan; S. Vingeliene; A. R. Vieira; L. Abar; E. Polemiti y otros (2017). «Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies». *Nutrition Reviews* (vol. 75, núm. 6, págs. 420-441).

6.1.2. Mecanismos de acción y evidencia biológica experimental

Los alimentos con fibra, tales como verduras, legumbres y cereales integrales, protegen contra cáncer (colorrectal) vía los siguientes mecanismos:

- Contenido en fibra, índice y carga glicémica más bajo: impide elevaciones bruscas de glucosa e insulina en sangre; disminuye la resistencia a la insulina ligada a la obesidad.
- Contenido en almidón resistente, lignanos y polifenoles: favorece una flora intestinal diversificada que produce ácidos grasos de cadena cortas, por ejemplo, el butirato que protege la mucosa del colon e inhibe su proliferación.
- Contenido en vitaminas (E, tocotrienoles, C) y antioxidantes.
- Contenido en minerales (zinc, selenio, cobre).
- Contenido en fitoestrógenos.
- Aumenta el volumen fecal y disminuye el tiempo de tránsito intestinal, con lo que se reduce el contacto entre mutágenos y mucosa del colon y la síntesis de ácidos biliares secundarios potencialmente carcinógenos.

Por tanto, todas las asociaciones contra el cáncer coinciden en recomendar la ingesta de cereales integrales. El AICR-WCRF propone una lista de cereales recomendables y menos conocidos, como por ejemplo quinoa, arroz integral, cebada, teff, sorgo, amaranto, avena.

6.2. Grasas

6.2.1. Evidencia epidemiológica

Varios metaanálisis de estudios observacionales han analizado el impacto de las grasas de la dieta en diferentes tipos de cáncer; los resultados son poco convincentes para colorrectal y se encuentra una ligera asociación de mayor riesgo en cáncer de piel, ovario y estómago.

Lectura recomendada

M. Kim; K. Park (2018). «Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies». *Nutrients* (vol. 10, núm. 12).

Por ejemplo, para **estómago**, el riesgo de cáncer al ingerir 20 g más de grasa total por día aumentaba en 8 % (RR 1,08; 95 % CI 1,02-1,14), y en 31 % para grasa saturada (RR 1,31; 95 % CI 1,09-1,58) y disminuía en 23 % para grasas poliinsaturadas (RR 0,77; 95 % CI 0,65-0,92).

Enlaces recomendados

Podéis encontrar más explicaciones en las páginas web del WCRF-IARC: <www.aicr.org/foods-that-fight-cancer/whole-grains.html> y <www.aicr.org/learn-more-about-cancer/infographics/infographic-whole-grains.html>

Enlaces recomendados

También encontraréis recetas y recomendaciones en el Wholegrains Council: <<https://wholegrainscouncil.org/resources/recursos-en-espa%C3%B1ol/los-granos-enteros-y-una-dieta-balanceada-y-saludable>>

Lectura recomendada

J. Han; Y. Jiang; X. Liu; Q. Meng; Q. Xi; Q. Zhuang y otros (2015). «Dietary Fat Intake and Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies». *PLoS ONE* (vol. 10, núm. 9, e0138580).

Sobre todo, en **cáncer de mama** se llevaron a cabo un gran número de estudios durante varias décadas para investigar el riesgo asociado a la ingesta de grasa. Por ejemplo, ya en 1995 en el *Iowa Womens Health Study* observaron que en un grupo de 698 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, en el tercil más alto de ingesta de grasas totales, saturadas y monoinsaturadas (gramos/día) el riesgo relativo de mortalidad por cáncer de mama era mayor de 2,0.

Lectura recomendada

S. Zhang; A. R. Folsom; T. A. Sellers; L. H. Kushi; J. D. Potter (1995). «Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat». *The Iowa Women's Health Study. Cancer* (vol. 76, núm. 2, págs. 275-283).

En los metaanálisis subsiguientes distinguen entre los diferentes tipos de grasa y entre pre- y posmenopáusicas. Concluyen que en posmenopáusicas aumenta el riesgo a mayor ingesta de grasas totales y grasas poliinsaturadas pero que en premenopáusicas la grasa dietética «parece tener un efecto preventivo».

Lectura recomendada

L. B. Turner (2011). «A meta-analysis of fat intake, reproduction, and breast cancer risk: An evolutionary perspective». *Am J Hum Biol* (vol. 23, núm. 5, págs. 601-608).

En otro metaanálisis solo encuentran una asociación entre ingesta de grasas animales y cáncer de mama tras ajustar por factores demográficos, de estilo de vida, antropométricos y dietéticos (RR quintil más alto comparado con el más bajo 1,18; 95 % CI 1,04-1,33).

Lectura recomendada

M. S. Farvid; E. Cho; W. Y. Chen; A. H. Eliassen; W. C. Willett (2014). «Premenopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer». *Breast Cancer Research and Treatment* (vol. 145, núm. 1, págs. 255-265).

Interesa comentar que los resultados de los estudios prospectivos y transversales no son consistentes por las dificultades de cuantificar ingestas de grasa y de distinguir entre los diferentes tipos de ácidos grasos, además de corregir por los numerosos factores de confusión (como por ejemplo al variar la ingesta de grasas cambian en paralelo factores como la calidad de carbohidratos, frutas, verduras, carne roja, etc.).

Lectura recomendada

K. T. Khaw (2013). «Dietary fats and breast cancer risk». *British Medical Journal* (vol. 347, f4518).

Uno de los pocos estudios de **intervención dietética randomizados** que se han llevado a cabo, el **Womens Health Initiative-Dietary Modification Trial** (WHI), se inició en 1993 y fue pionero en investigar el efecto de disminuir la ingesta de grasas sobre cáncer de mama y colorrectal en mujeres posmenopáusicas.

Enlace recomendado

Podéis consultar información general sobre este estudio WHI en: <www.whi.org/about/SitePages/Dietary_Trial.aspx>

En el primer análisis (en 2007) después de 8,5 años de intervención se constató que no consiguieron reducir la proporción de grasas desde la ingesta habitual de 32 % hasta el objetivo deseado de 20 % de las calorías totales, sino que solo se redujo hasta un 25 %, pero este grupo sí que perdió un 3 % de peso. El riesgo relativo RR al comparar el grupo de intervención con el grupo control fue RR 0,91; 95 % CI 0,83- 1,01, con lo que se concluyó que la ingesta de grasa no tiene un efecto significativo sobre riesgo de cáncer de mama.

Lectura recomendada

R. L. Prentice; G. L. Anderson (2008). «The Women's Health Initiative: Lessons Learned». *Annual Review of Public Health* (vol. 29, núm. 1, págs. 131-150).

Un análisis más reciente, después de 16-20 años de seguimiento, observó que en el grupo de intervención la mortalidad por cáncer de mama era significativamente más baja (HR 0,65; 95 % CI 0,45-0,94) (Chlebowski, 2006).

Lectura recomendada

R. T. Chlebowski; A. K. Aragaki; G. L. Anderson; C. A. Thomson; J. E. Manson; M. S. Simon y otros (2017). «Low-Fat Dietary Pattern and Breast Cancer Mortality in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial». *Journal Clinical Oncology* (vol. 35, núm. 25, págs. 2919-2926).

Respecto a la **calidad de la grasa en la dieta**, interesa mencionar las investigaciones sobre productos lácteos, aceite de oliva y grasas poliinsaturadas omega 6 y 3.

1) **Lácteos**. Un metaanálisis de dieciocho estudios de cohorte con un total de 1.063.471 participantes y 24.187 casos de cáncer de mama concluye que el consumo de lácteos protege contra cáncer de mama (RR comparando el quintil de consumo más alto con el más bajo 0,85; 95 % CI 0,76-0,95).

Lectura recomendada

J. Y. Dong; L. Zhang; K. He; L. Q. Qin (2011). «Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies». *Breast Cancer Res Treat* (vol. 127, núm. 1, págs. 23-31).

También existe evidencia probable de que los lácteos en general protegen contra cáncer colorrectal (pero se sugiere que aumentan el riesgo de cáncer de próstata) (<www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-Cancer-2017-Report.pdf> y <www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/meat-fish-dairy>).

El efecto protector de los lácteos se puede explicar en parte por su contenido rico en calcio, lactosa y caseína, lactoferrina y vitamina D, además de por la protección de la mucosa del colon debida los ácidos láctico y butírico producidos por las bacterias intestinales.

2) **Aceite de oliva.** Respecto al aceite de oliva, un metaanálisis de diecinueve estudios caso-control encontró menos cáncer en general, en particular de cáncer de mama y cáncer digestivo en las categorías más altas de consumo de aceite de oliva.

Lectura recomendada

T. Psaltopoulou; R. I. Kosti; D. Haidopoulos; M. Dimopoulos; D. B.Panagiotakos (2011). «Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies». *Lipids Health Dis* (vol. 10, pág. 127).

3) **Ácidos grasos poliinsaturados.** Estudios experimentales y en modelos animales demuestran el efecto anticarcinogénico de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3, en particular en los tumores hormonoresponsivos (mama, próstata, colon) y en pulmón. Varios mecanismos explican este efecto:

- Modula los enzimas antioxidantes, los enzimas del sistema de ciclooxigenasas y eicosanoides (COX-2) y la capacidad antiinflamatoria.
- Modula enzimas supresoras de tumores y apoptosis: reduce la mitosis en las células cancerosas y aumenta su destrucción.
- Disminuye la angiogénesis.
- Modula el metabolismo de estrógenos.

Para la **evidencia epidemiológica** interesa mencionar los estudios de cohorte del *Physicians Health Study* (PHS) lanzado en 1982 y con un seguimiento de 22 años porque utilizaron biomarcadores en sangre de ácidos grasos omega 3 y 6 para evaluar su ingesta (los detalles del estudio están disponibles en: <https://phs.bwh.harvard.edu/>).

Los participantes con ingestas de ácidos grasos omega 3 de cadena larga provenientes del pescado en el cuartil más alto tuvieron un riesgo un 24 % menor de cáncer colorrectal comparados con el cuartil más bajo (RR 0,76; 95 % CI 0,59-0,98).

Lectura recomendada

M. N. Hall; J. E. Chavarro; I. M. Lee; W. C. Willett; J. Ma (2008). «A 22-year Prospective Study of Fish, n-3 Fatty Acid Intake, and Colorectal Cancer Risk in Men». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* (vol. 17, núm. 5, págs. 1136-1143).

Un metaanálisis de Zheng de veintiún estudios de cohorte no encontró asociaciones con la ingesta de pescado o de ácido alfa linolénico (ALA), pero sí un efecto protector de ácidos grasos omega 3 de cadena larga provenientes del pescado: por cada aumento de 0,1 g disminuyó el riesgo de cáncer de mama en un 5 %.

Lectura recomendada

J. S. Zheng; X. J. Hu; Y. M. Zhao; J. Yang; D. Li (2013). «Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies». *British Medical Journal* (vol. 346, f3706).

Estos ejemplos indican que la evidencia sobre los posibles efectos protectores de los ácidos monoinsaturados y poliinsaturados sigue siendo no concluyente hasta que no dispongamos de estudios de intervención randomizados para minimizar los factores de confusión, la heterogeneidad de los participantes y los errores de medida de los estudios anteriores, además de tomar en cuenta los patrones dietéticos y los polimorfismos genéticos.

Lectura recomendada

M. Gerber (2012). «Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies». *Br J Nutr.* (vol. 107, supl. 2, S228-39).

7. Micronutrientes

La evidencia experimental que apoya la hipótesis de un efecto protector de vitaminas y minerales es numerosa y se han identificado múltiples puntos del proceso carcinogénico donde actúan. También es bien conocido que una gran parte de la población en general no consigue consumir los requerimientos diarios estimados (EAR, *estimated average requirements*), con el consiguiente riesgo de no tener suficientes reservas, y presentan niveles de micronutrientes en sangre bajos. Este estatus subóptimo es potencialmente patológico, aunque no sufran de las clásicas deficiencias caracterizadas por los signos y síntomas específicos para cada vitamina o mineral, y clínicamente evidentes.

Bruce Ames, pionero del test que mide la mutagenicidad de un compuesto, propuso en 2006 su teoría del triaje: en caso de deficiencias de micronutrientes, la célula se adapta y asigna los escasos recursos que le quedan a las proteínas esenciales para la supervivencia a corto plazo. Por tanto, las otras proteínas, encargadas de prevenir enfermedades a largo plazo, como por ejemplo, protección del ADN, se deshabilitan (con el consiguiente mayor riesgo de desarrollar cáncer y enfermedades neurodegenerativas).

Estudios epidemiológicos observacionales indican que ciertos tipos de cánceres son menos frecuentes en los grupos con niveles más elevados en sangre de micronutrientes. Por ejemplo, en los estudios casos-control y las cohortes del EPIC se ha observado una asociación protectora de la vitamina B6 sobre carcinoma renal (OR comparando el cuartil más alto con el más bajo 0,40; 95 % CI 0,28-0,57).

7.1. Suplementos de vitaminas y minerales

La discusión sobre la necesidad e incluso el posible riesgo de tomar suplementos multivitamínicos (o de una vitamina o mineral individual) dura décadas. Los estudios de intervención randomizados empiezan a completarse y los resultados indican, en general, que las megadosis (cantidades 5-10 veces mayor que los requerimientos diarios) no son eficaces e incluso aumentan la mortalidad, como concluyen en un *Cochrane Review* una revisión sistemática.

Lecturas recomendadas

G. Bjelakovic; D. Nikolova; L. L. Gluud; R. G. Simonetti; C. Gluud (2012). «Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases». *Cochrane Database Syst Rev* (vol. 3, CD007176).

Lectura recomendada

B. N. Ames (2006). «Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage». *PNAS* (vol. 103, núm. 47, págs. 17589-17594).

Lectura recomendada

M. Johansson; A. Fanidi; D. C. Muller; J. K. Bassett; O. Midttun; S. E. Vollset y otros (2014). «Circulating Biomarkers of One-Carbon Metabolism in Relation to Renal Cell Carcinoma Incidence and Survival». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* (vol. 106, núm. 12).

S. P. Fortmann; B. U. Burda; C. A. Senger; J. S. Lin; E. P. Whitlock (2013). «Vitamin and Mineral Supplements in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force». *Ann Intern Med* (vol. 159, núm. 12, págs. 824-834).

Por ejemplo, en el estudio de intervención randomizado a doble ciego *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT) se investigó el efecto de tomar suplementos de vitamina E (400 IU/día y/o selenio 200 µg/día) durante 7-12 años. Observaron que el grupo que recibió vitamina E tuvo un ligero aumento de cáncer de próstata (HR 1,17; 99 % CI 1,004-1,36).

Casi todas las entidades de salud indican que hasta ahora no tenemos evidencia lo suficientemente convincente como para recomendar dar suplementos de vitaminas y minerales para prevenir cáncer. Por ejemplo, el AICR-WCRF propone que una dieta balanceada y sana suple adecuadamente los micronutrientes que necesitamos para mantener la salud (<www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/other-dietary-exposures>).

7.2. Vitamina D

Por otro lado, sabemos que la dieta no es óptima en algunos grupos de la población y que en determinadas circunstancias es recomendable suplir deficiencias dando suplementos. Damos el ejemplo de la vitamina D, ya que es bien conocido que la mortalidad por cáncer aumenta en las latitudes con menos exposición solar.

El estudio de EPIC tiene especial interés por el diseño como caso-control anidado (*nested case control*), en cual se midieron los niveles en plasma de 25-OH vitamina D en 1.248 casos de cáncer colorrectal y en un grupo control de individuos sin cáncer emparejados según sexo, edad, lugar y otras variables. El riesgo en los individuos con el quintil más alto de 25-OH vitamina D era un 40 % más bajo que en los individuos con el quintil más bajo, una protección que era más pronunciada para colon que para recto. Es interesante señalar que un mayor consumo de vitamina D en la dieta no se asociaba a mayor protección.

Lectura recomendada

M. Jenab; H. B. Bueno-de-Mesquita; P. Ferrari; E. J. van Duijnhoven; T. Norat; T. Pischon y otros (2010). «Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study». *British Medical Journal* (vol. 340, b5500).

De los muchos estudios de intervención que se han llevado a cabo, interesa mencionar el subestudio randomizado del *Womens Health Initiative (The WHI Calcium and Vitamin D Trial)* con 36.282 mujeres posmenopáusicas. Se investigó el efecto de dar suplementos de calcio (1000 mg) + vitamina D3 (400 IU/día) durante siete años y concluyó que no tenía efecto sobre la incidencia de cáncer colorrectal (HR 1,08; 95 % CI 0,86-1,34).

Lectura recomendada

E. A. Klein; I. M. Thompson; C. M. Tangen; J. J. Crowley; M. S. Lucia; P. J. Goodman y otros (2011). «Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* (vol. 306, núm. 14, págs. 1549-1556).

Lectura recomendada

C. F. Garland; F. C. Garland; E. D. Gorham; M. Lipkin; H. Newmark; S. B. Mohr y otros (2006). «The Role of Vitamin D in Cancer Prevention». *Am J Public Health* (vol. 96, núm. 2, págs. 252-261).

Enlace recomendado

Encontráis más comentarios sobre este estudio del EPIC en el siguiente enlace: <<https://epic.iarc.fr/highlights/vitamindcolorectal.php>>

Lectura recomendada

J. Wactawski-Wende; J. M. Kotchen; G. L. Anderson; A. R. Assaf; R. L. Brunner; M. J. O'Sullivan y otros (2006). «Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer». *New England Journal of Medicine* (vol. 354, núm. 7, págs. 684-696).

En un reciente metaanálisis de 52 estudios de intervención randomizados con 75.454 participantes concluyeron que los suplementos de vitamina D no afectaban a la mortalidad total, pero en el subanálisis de mortalidad por cáncer se observó que esta suplementación disminuía la mortalidad por cáncer en un 16 % (RR 0,84; 95 % CI 0,74-0,95). Es interesante que este beneficio solo se observó con los suplementos de vitamina D3 (colecalfiferol) y no con vitamina D2 (ergocalciferol). Por tanto, sigue abierto el debate sobre la utilidad o no de recomendar vitamina D, en qué forma y dosis, para la prevención de cáncer y su mortalidad.

Lectura recomendada

Y. Zhang; F. Fang; J. Tang; L. Jia; Y. Feng; P. Xu y otros (2019). «Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis». *British Medical Journal* (vol. 366, 14673).

8. Frutas y verduras: compuestos fitoquímicos bioactivos

Todas las entidades de lucha contra el cáncer señalan que quienes comen principalmente alimentos de origen vegetal (frutas y verduras, legumbres, cereales no transformados y semillas) tienen un riesgo de padecer cáncer menor que quienes consumen pocos alimentos de origen vegetal. Damos unos ejemplos de estudios conocidos que apoyan esta evidencia.

8.1. Evidencia epidemiológica

1) El *Nurses Health Study* (NHS), tras un seguimiento de dieciocho años, observó que el consumo de ≥ 5 porciones de fruta al día protegían contra **adenoma colorrectal** (OR 0,60; 95 % CI 0,44-0,81), pero no contra cáncer colorrectal. No pudieron demostrar un efecto similar para el consumo de verduras (debemos comentar que solo un 15 % de los adenomas progresan a carcinoma).

Lectura recomendada

K. B. Michels; E. Giovannucci; A. T. Chan; R. Singhanian; C. S. Fuchs y W. C. Willett (2006). «Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study». *Cancer Res* (vol. 66, núm. 7, págs. 3942-3953).

En un análisis más reciente del NHS después de un seguimiento de treinta años, constataron que el consumo de $\geq 5,5$ porciones de verdura y fruta comparado con $\leq 2,5$ porciones disminuía el riesgo de **cáncer de mama** en un 11 % (HR 0,89; 95 % CI 0,83-0,96).

Lectura recomendada

M. S. Farvid; W. Y. Chen; B. A. Rosner; R. M. Tamimi; W. C. Willett; A. H. Eliassen (2019). «Fruit and vegetable consumption and breast cancer incidence: Repeated measures over 30 years of follow-up». *Int J Cancer* (vol. 144, núm. 7, págs. 1496-1510).

2) En el *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) también demostraron un efecto protector contra cáncer colorrectal. El riesgo disminuía en un 24 % al comparar el quintil más alto con el más bajo de ingesta de frutas y verduras (HR 0,76; 95 % CI 0,63-0,91). Un análisis más reciente de todos los tipos de cáncer confirma el efecto protector de frutas, pero no de verduras para tumores digestivos altos y pulmón (en fumadores). Para otros tumores, como por ejemplo, páncreas, endometrio, próstata, riñón, etc., no se demostró una protección significativa (Bradbury, 2014).

Lectura recomendada

F. J. van Duijnhoven; H. B. Bueno-De-Mesquita; P. Ferrari; M. Jenab; H. C. Boshuizen; M. M. Ros (2009). «Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 89, núm. 5, págs. 1441-1452).

3) Un metaanálisis de quince estudios prospectivos observa un ligero pero significativo descenso de riesgo de cáncer de mama por cada 200 g extra de ingesta de frutas y verduras combinadas (RR 0,96; 95 % CI 0,93-1,00).

Lectura recomendada

D. Aune; D. S. Chan; A. R. Vieira; D. A. Rosenblatt; R. Vieira; D. C. Greenwood y otros (2012). «Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies». *Breast Cancer Res Treat* (vol. 134, núm. 2, págs. 479-493).

El grado de beneficio es diferente según el tipo de cáncer y se ha observado sobre todo en cáncer colorrectal y de mama más agresivos, por ejemplo, negativo para receptores de estrógeno y HER2.

También varía según el tipo de verdura; así, es más pronunciado con verduras crucíferas y de color verde/amarillo/rojo, frutas ricas en vitamina C.

Por último, interesa señalar que el efecto de factores de confusión como, por ejemplo, el tabaco, alcohol y estilo de vida es difícil de compensar al analizar estadísticamente el efecto de una dieta rica en frutas y verduras, que se suele acompañar de un estilo de vida sano y activo.

8.2. Compuestos bioactivos en los alimentos vegetales

El efecto protector de frutas y verduras se debe a su contenido en componentes beneficiosos, como fibra, micronutrientes (vitaminas y minerales), antioxidantes, carotenoides y otras sustancias fitoquímicas bioactivas. Todos estos compuestos pueden actuar directamente de manera aditiva e incluso sinérgica y a través de la modulación del microbioma intestinal.

Algunos ejemplos:

- Quercetina en manzanas (el 80 % se encuentra en la cáscara de la manzana), té, cebollas, patatas, tomates...
- Epigallocatequina galato en té verde, chocolate.
- Antocianinas en arándanos y bayas.
- Ácido ascórbico en naranjas, pomelo, pimiento verde, kiwi, fresas, coles y coliflor....
- Alicina en cebolla y ajo (preparar antes de cocinar para liberar los compuestos activos).
- Isotiocianatos en verduras crucíferas, por ej., sulforafanos derivados de los glucosinatos en verduras crucíferas como brócoli, coles de Bruselas, coliflor.
- Kaempferol en coles, brócoli, endivia, rábanos.
- Genisteína en soja, sorgo.
- Resveratrol en vino tinto.
- Licopeno en tomate.
- Terpenoides en frutas cítricas.
- Curcumina en cúrcuma.

Enlace recomendado

Podéis encontrar más detalles, también de condimentos y recetas, en la página web del AICR-WCRF: <www.aicr.org/foods-that-fight-cancer/index.html>

- Vitamina K en la forma Filoquinona en vegetales de hoja verde y brócoli (la otra forma, Menaquinona, se sintetiza por la microflora intestinal y se encuentra en carne, huevos, queso y alimentos fermentados).

8.3. Mecanismos de acción y evidencia biológica experimental

Por su contenido en fibra, carotenoides, vitaminas C, selenio, flavonoides, fenoles, esteroides vegetales, glucosinatos, isotiocianatos, etc., ejercen los siguientes efectos con posible acción anticarcinogénica:

- Efectos antioxidantes (limpieza de radicales libres), lo que promueve la reparación del ADN dañado y modula la expresión de enzimas de detoxificación
- Efectos epigenéticos que aumentan la expresión de genes supresores de la carcinogénesis:
 - Disminuye la metilación del ADN (inhibe la ADN-metiltransferasas DNMT) (epigallocatequina, genisteína).
 - Disminuye la desacetilación de las histonas y la condensación de la cromatina (inhibe la histona-deacetilasa HDAC) (resveratrol, sulforafanos derivados de los isotiocianatos).
- Efectos sobre el crecimiento y progresión tumoral:
 - Induce apoptosis e inhibe el crecimiento (actúa sobre caspasas y la vía de señalización MAPK/ERK) (quercetina, kaempferol).
 - Modula la producción de factores de crecimiento, por ej., IGF-1.
- Efectos sobre el metabolismo glucolípido y hormonal:
 - El contenido en fibra disminuye el índice glicémico y mejora la sensibilidad a la insulina.
 - Acción fitoestrogénica.
 - Modulación del PPAR.
- Efecto sobre la diversidad de la microflora intestinal por su contenido en fibra y polifenoles.

El ejemplo del brócoli

Un ejemplo ilustrativo es el brócoli y las verduras crucíferas que contienen **glucosinatos** que se convierten en isotiocianatos durante la digestión (mediada por tioglucosidasas de la microbiota intestinal). Tras su absorción a la circulación sanguínea, pueden conjugarse al glutatión y eliminarse por orina en forma de N-Acetilcisteína o degradarse liberando **sulforafanos**, potentes activadores de los enzimas de la fase II de defensa anticancerígena al unirse a péptidos de señalización tales como el TGF beta, EGF e insulina. El sulforafano inhibe las histonas desacetilasas, modulando así la condensación de la cromatina y abriendo acceso a factores que aumentan la transcripción de genes supresores de tumores.

Esta reacción se cataliza por la enzima glutatión transferasa o GSTM1. La variante genética GSTM1*0 o *null* (homocigota en un 50 % de la población) causa ausencia del enzima y la incapacidad de producir sulforafanos a partir del brócoli. Se postula que estos individuos necesitarían consumir mucho más brócoli (por ej., enriquecido en glucosinatos) que la

porción semanal que se estima que resulta suficiente para ayudar a la prevención de cáncer de próstata en sujetos heterocigotos.

9. Contaminantes carcinógenos en los alimentos

Se define como carcinógeno todo compuesto que «causa cáncer» basándose en la evidencia de estudios experimentales de cultivos celulares y en modelos animales. Los carcinógenos en los alimentos actúan mediante multitud de mecanismos, como por ejemplo:

- Genotoxicidad: daño directo al ADN.
- Alteraciones epigenéticas: no altera la secuencia de ADN, pero afecta a su transcripción y expresión genética.
- Actúa sinérgicamente con otros agentes carcinógenos (por ej., virus, radiaciones).

A menudo el compuesto que se encuentra en el alimento es un procarcinógeno, que después de haber sido ingerido y metabolizado *in vivo* en el cuerpo se convertirá en carcinógeno. Esta «biotransformación» se cataliza por dos grupos de enzimas conocidas como de Fase I (cambia la estructura de la molécula mediante reacciones de hidrólisis y de *redox*) y de Fase II (añade una molécula, por ej., metilo, glutatión, sulfuro, acetilo a la molécula, con lo que es así más fácilmente transportable en sangre y se puede eliminar por la orina).

Los contaminantes carcinógenos más conocidos son:

- Hidrocarburos policíclicos aromáticos (*policyclic aromatic hydrocarbons* o PAH), por ej., benzopireno, que se forman al someter grasas animales a altas temperaturas (asados, barbacoas, parrillas) y en alimentos ahumados, cerveza negra, tabaco.
- Aminas aromáticas: se forman al cocinar carne a altas temperaturas.
- Aflatoxinas: se forman en alimentos (cereales legumbres) infectados con hongos; estos sintetizan micotoxinas resistentes a la cocción, que se metabolizan en el hígado y se forman compuestos genotóxicos causantes del cáncer de hígado.
- Nitrosaminas y Nitrosamidas: se forman en el tracto digestivo a partir de nitritos (aditivos para conservar carnes y verduras) y durante la digestión de proteínas.
- Acrilamidas formadas durante la cocción.
- Arsénico proveniente de aguas contaminadas.

- Alcohol.
- Sal. Fomenta la presencia de *Helicobacter pylori* y daña la mucosa causando cáncer de estómago.
- ¿Azúcares añadidos? No actúan estrictamente como carcinógenos, pero de una manera indirecta causan cáncer al fomentar el exceso de peso.

El impacto global de estos contaminantes carcinógenos en los alimentos no se conoce del todo. Se necesitan más estudios en humanos.

Enlace recomendado

Podéis encontrar una lista alfabética de compuestos carcinogénicos en esta página web de la American Cancer Society (ACS) basada en la monografía de la IARC. <www.cancer.org/cancer/cancer-causes/general-info/known-and-probable-human-carcinogens.html>

Ved también

Según los datos expuestos en el apartado «3. Factores de riesgo del cáncer», el riesgo directamente relacionado con estos carcinógenos no sobrepasa el 1-4 %.

10. Carnes rojas, procesadas y embutidos

10.1. Evidencia epidemiológica

La IARC o CIIC (Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer) de la OMS (WHO) ha indicado que la carne procesada es «carcinogénica» y que consumir carne roja es «probablemente carcinogénico».

El consumo de **carne procesada** causa **cáncer colorrectal** (evidencia grupo 1). También se vio una asociación con el cáncer de estómago, pero la evidencia no es concluyente.

Para la **carne roja** la evidencia más fuerte, aunque todavía limitada (grupo 2A), es de una asociación entre su consumo y un aumento de riesgo de **cáncer colorrectal**. También hay evidencia para cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

Pero es preciso señalar que necesitamos más estudios antes de proponer recomendaciones exactas de ingesta de carne y derivados. Un metaanálisis reciente de 56 cohortes con más de seis millones de participantes encontró que todavía no disponemos de evidencia lo suficientemente robusta por los factores de confusión en estudios observacionales, el sesgo debido a los interrogatorios de ingesta y la insuficiencia de datos para poder analizar por subgrupos. Concluye que hay evidencia con baja a muy baja certitud de que una reducción de tres porciones de carne procesada a la semana se asocia a una pequeña disminución de mortalidad por cáncer en general y de incidencia de cáncer de esófago, colorrectal y mama.

Lectura recomendada

M. A. Han; D. Zeraatkar; G. H. Guyatt; R. W. M. Vernooij; R. El Dib; Y. Zhang y otros (2019). «Reduction of Red and Processed Meat Intake and Cancer Mortality and Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies» [Epub]. *Ann Intern Med* doi: 10.7326/M19-0699.

Este año, basándose en cinco revisiones sistemáticas *denovo*, el panel de expertos del **Nutritional Recommendations (NutriREC) Consortium** ha concluido que la evidencia es de certeza baja y recomendación débil, e incluso ha sugerido que los adultos pueden consumir carne roja y carne procesada (recomendación débil, evidencia de baja certitud).

También interesa destacar que la relación entre ingesta de carne procesada y cáncer no es lineal como se aprecia en la figura 5.

Lectura recomendada

V. Bouvard; D. Loomis; K. Z. Guyton; Y. Grosse; F. E. Ghissassi; L. Benbrahim-Tallaa y otros (2015). «Carcinogenicity of consumption of red and processed meat». *The Lancet Oncology* (vol. 16, núm. 16, págs. 1599-1600).

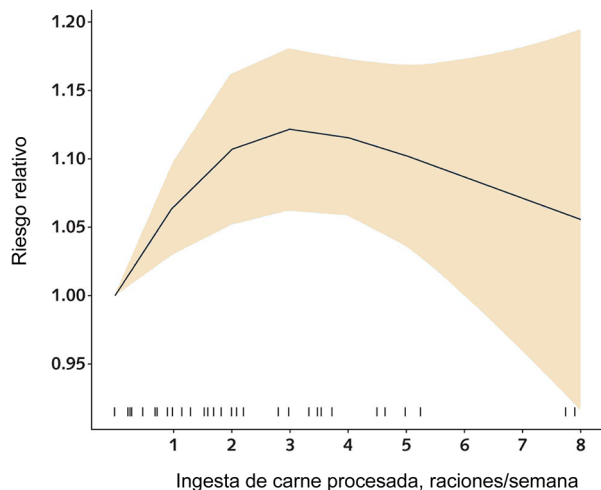
Enlace recomendado

Podéis encontrar las conclusiones de la OMS y de la IARC-WCRF en los siguientes enlaces: <www.who.int/features/qa/cancer-red-meat/es/> y <www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/meat-fish-dairy>

Lectura recomendada

B. C. Johnston; D. Zeraatkar; M. A. Han; R. W. M. Vernooij; C. Valli; R. El Dib y otros (2019). «Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption: Dietary Guideline Recommendations From the Nutritional Recommendations (NutriRECS) Consortium» [Epub]. *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M19-1621.

Figura 5. Asociación no lineal entre ingesta de carne procesada e incidencia de cáncer de mama



Fuente: Figura extraída de M. A. Han y otros (2019)

10.2. Mecanismos de acción y evidencia biológica experimental

La carne roja es fuente de proteínas de valor biológico alto y de micronutrientes tales como las vitaminas B (en especial, vitamina B12), zinc y hierro. Sin embargo, un consumo elevado aumenta el riesgo de exposición a los siguientes procesos potencialmente carcinógenos (Bouvard, 2015):

- Contenido en hierro y compuestos de hierro *redox*-activos (por ej., complejo hemo): aumenta el estrés oxidativo y el daño a macromoléculas, como por ej. ADN, y la formación de compuestos N-nitrosos.
- Contenido en compuesto N-nitroso e hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) en carnes curadas y ahumadas.
- Contenido en aminas aromáticas heterocíclicas al cocinarse a altas temperaturas (barbacoa).
- Contenido en grasas saturadas y producción de ácidos biliares secundarios.

10.3. Consejos de ingesta

Un análisis de los datos de diez estudios estima que cada porción de 50 gramos de carne procesada diariamente aumenta el riesgo de cáncer colorrectal en aproximadamente un 18 %.

El riesgo de cáncer relacionado con el consumo de carne roja es más difícil de estimar debido a que la evidencia de que la carne roja causa cáncer no es tan fuerte. Sin embargo, si se demostrara que la asociación de la carne roja y el

cáncer colorrectal es causal, los datos de los mismos estudios sugieren que el riesgo de cáncer colorrectal podría aumentar en un 17 % por cada porción de 100 gramos de carne roja consumida diariamente.

Tomando estas consideraciones en cuenta, las recomendaciones de dieta de varios países recomiendan limitar el consumo de carne.

Enlaces recomendados

Podéis encontrar las recomendaciones en los siguientes enlaces:

U. S. Department of Health and Human Services (2015-2020). *Dietary Guidelines for Americans* [en línea]. Limitar el consumo de carne (incluidas las carnes procesadas) a 1 porción semanal. <www.hhs.gov/fitness/eat-healthy/dietary-guidelines-for-americans/index.html>

Public Health England (2016). *The Eatwell Guide* [en línea]. El consumo de carnes rojas y procesadas no debe sobrepasar los 70 g/día en total. <www.gov.uk/government/publications/the-eatwell-guide>

Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (2018). Considera que «Es asumible el consumo de 3 raciones semanales de carnes, priorizando las piezas magras y de animales de pastura o aves criadas en libertad. Se considera una ración de carne de 100 a 125 g de peso neto. Los embutidos, las carnes rojas y las carnes procesadas deberían consumirse ocasionalmente» [en línea]. <www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/guia-alimentacion-saludable-ap>

11. Alcohol

El *Cancer Atlas* (<http://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2019/10/ACS_CA3_Book.pdf>) indica que un 4,2 % de todas las muertes por cáncer son causadas por el consumo de alcohol.

Los resultados del *Estudio prospectivo europeo sobre el cáncer* (EPIC) indican que en hombres el 10 % (95 % CI 7-13 %) y en mujeres el 3 % (95 % CI 1-5 %) de los casos nuevos de cáncer se atribuyen al consumo actual o pasado de alcohol.

Y en 2018 (más de treinta años después de la primera publicación de la IARC sobre el alcohol como factor de riesgo de cáncer) la **American Society of Clinical Oncology** (ASCO) ha reiterado la importancia de educar y promover políticas preventivas en el *Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology*.

El reporte del WCRF (<www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/alcoholic-drinks>) resume la evidencia convincente sobre el impacto del alcohol en cáncer de boca, faringe, laringe, esófago y mama, y además indica que más de 30 gramos (dos bebidas) diariamente aumentan el riesgo de cáncer colorrectal (pero disminuyen el de riñón), más de 45 gramos (tres bebidas) aumentan el de estómago e hígado.

Concretamente, para el cáncer de mama el consumir una bebida al día aumenta el riesgo en un 5 % en premenopáusicas y en un 9 % en posmenopáusicas (<www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer>).

Los mecanismos procarcinogénicos del alcohol son múltiples:

- Irritación de mucosas y daño al ADN.
- Solvente de otros compuestos tóxicos.
- Acción sinérgica con el tabaco.
- Metabolitos genotóxicos como acetaldehído y crotonal (poblaciones de Asia con variantes menos activas de la enzima acetaldehído deshidrogenasa corren mayor riesgo de cánceres digestivos).
- Estimula la síntesis de estrógenos catalizada por la aromatasa en tejidos grasos (posmenopausia).

Lectura recomendada

M. Schütze; H. Boeing; T. Pischon; J. Rehm; T. Kehoe; G. Gmel y otros (2011). «Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study». *British Medical Journal* (vol. 342, d1584).

Lectura recomendada

N. K. LoConte; A. M. Brewster; J. S. Kaur; J. K. Merrill; A. J. Alberg (2017). «Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology». *Journal Clinical Oncology* (vol. 36, núm. 1, págs. 83-93).

Lectura recomendada

The Lancet (2017). «Alcohol and cancer». *The Lancet* (vol. 390, núm. 10109, pág. 2215).

12. Patrones dietéticos

Desde los años sesenta se empezó a publicar la evidencia ecológica sobre los beneficios de la dieta mediterránea, y son innumerables los estudios que señalan que es más interesante investigar el impacto de un patrón dietético sobre el riesgo de enfermedad que el de un nutriente individual, ya que los alimentos (que contienen los nutrientes conocidos, además de otros compuestos con efectos potencialmente interesantes) se consumen combinados y no aparte.

En relación con el cáncer se han investigado muchos patrones dietéticos y se han elaborado sistemas de puntuación útiles para evaluar la adherencia a un patrón dietético y la posible relación de causalidad. Damos aquí algunos ejemplos de estudios ilustrativos donde se comparan al patrón occidental, habitual en Europa y Norteamérica.

12.1. Dieta mediterránea (DM)

Tomando datos del EPIC y otros estudios prospectivos (ACLS, HALE, HPFS, IWHS, MEC, NHS, NIH-AARP, SNC, SWLH WHI), un reciente **metaanálisis** investigó la asociación entre adherencia a DM (sin restricción de consumo de grasas) y mortalidad por varias patologías. La mortalidad por cáncer era un 14 % más baja en el cuantil más alto de DM (RR 0,86; CI 0,82-0,91). En el estudio prospectivo se observó una menor incidencia de **cáncer de mama** (HR 0,43; 95 % CI 0,21-0,88] y de colorrectal (RR 0,91; 95 % CI 0,84-0,98).

Otro metaanálisis con 2.130.753 participantes confirma la protección de mortalidad por cáncer por la DM (RR en estudios de cohortes: 0,86; 95 % CI 0,81-0,91), en particular de **colorrectal** (RR en estudios observacionales: 0,83; 95 % CI 0,75-0,88), de mama (RR en estudios randomizados RCT: 0,43; 95 % CI 0,21-0,88 y RR en estudios observacionales: 0,92; 95 % CI 0,87-0,96). También se observaron efectos significativamente beneficiosos para cáncer de estómago, hígado, cabeza y cuello, y próstata.

Es interesante comentar que en el estudio de cohorte **REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke** (REGARDS), con 21.423 participantes y un seguimiento de 6,25 años, constataron que el efecto protector de la DM contra mortalidad por cáncer (HR 0,64; 95 % CI: 0,48-0,84) era similar al de la dieta paleolítica (HR 0,72; 95 % CI 0,55-0,95).

Ved también

Podéis ver la lista de estudios prospectivos en el apartado «2.6. Estudios de investigación más conocidos».

Lectura recomendada

H. E. Bloomfield; E. Koeller; N. Greer; R. MacDonald; R. Kane; T. J. Wilt (2016). «Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake A Systematic Review and Meta-analysis Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake». *Ann Intern Med* (vol. 165, núm. 7, págs. 491-500).

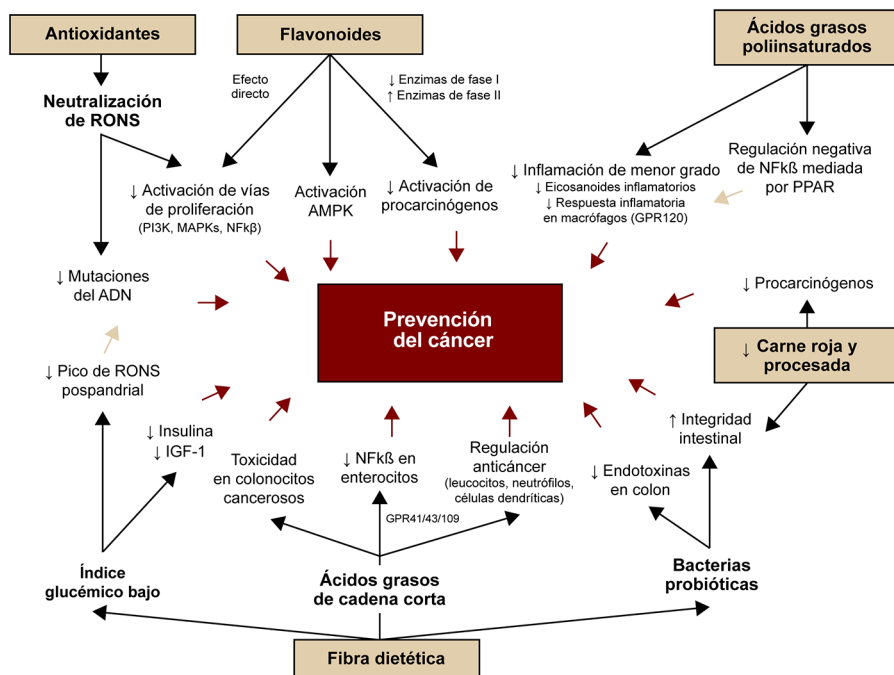
Lectura recomendada

L. Schwingshackl; C. Schwedhelm; C. Galbete; G. Hoffmann (2017). «Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis». *Nutrients* (vol. 9, núm. 10).

El efecto protector de la DM se asocia principalmente a su riqueza en frutas, verduras, cereales integrales y consumo de alcohol moderado o bajo. Al aumentar el consumo de grasas y proteínas de origen vegetal en detrimento de las de origen animal aumenta paralelamente la ingesta de componentes bioactivos con efectos directos sobre la carcinogénesis, como se aprecia en la figura 6.

Específicamente en relación con el cáncer de mama, en un estudio de intervención se observó que la adherencia a la DM durante seis meses disminuyó la síntesis de estrógenos endógenos en mujeres posmenopáusicas, con el consiguiente impacto sobre riesgo de cáncer de mama.

Figura 6. Mecanismos moleculares de los componentes bioactivos de la dieta mediterránea relacionados con la prevención del cáncer



Fuente: Figura extraída de Hernaez y otros (2019). AMPK: proteína quinasa activada por AMP. IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1. MAPKs: proteína quinasa activada por mitógeno. Nfκβ: factor nuclear kappa beta. PI3K: fosfoinositol 3-quinasa. PPAR: receptores activados por proliferadores peroxisomales. RONS: especies reactivas de oxígeno y nitrógeno.

12.2. Dieta antiinflamatoria

El estudio prospectivo multiétnico *Multiethnic Cohort* (MEC), que siguió a 190.963 participantes de varias razas durante veinte años, constató que el cuartil más alto de dieta inflamatoria se asociaba con un riesgo mayor de **cáncer colorrectal** (HR 1,21; 95 % CI 1,11-1,32). Este resultado confirma el ya conocido impacto de alimentos «proinflamatorios» tales como grasas, azúcares añadidos y la protección por alimentos «antiinflamatorios» tales como frutas, verduras y fibras sobre riesgo de cáncer colorrectal.

Lectura recomendada

A. Hernaez; R. Estruch (2019). «The Mediterranean Diet and Cancer: What Do Human and Molecular Studies Have to Say about It?». *Nutrients* (vol. 11, núm. 9).

Lectura recomendada

G. Carruba; O. M. Granta; V. Pala; I. Campisi; B. Agostara; R. Cusimano y otros (2006). «A traditional Mediterranean diet decreases endogenous estrogens in healthy postmenopausal women». *Nutr Cancer* (vol. 56, núm. 2, págs. 253-259).

Lectura recomendada

B. E. Harmon; M. D. Wirth; C. J. Boushey; L. R. Wilkens; E. Draluck; N. Shivappa y otros (2017). «The Dietary Inflammatory Index Is Associated with Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort». *J Nutr* (vol. 147, núm. 3, págs. 430-438).

12.3. Dietas vegetarianas, veganistas y macrobióticas

Partiendo de toda la evidencia que hemos repasado sobre los efectos protectores de compuestos en los alimentos de origen vegetal (fibras, vitaminas y minerales, antioxidantes, fitoquímicos, etc.) y los efectos procancerígenos de las carnes, es lógico concluir que las dietas que eliminan los alimentos de origen animal pueden proteger contra cáncer.

Es ilustrativo el *Adventist Health Study* (AHS-2), que siguió a 77.659 participantes durante 7,3 años y categorizó su dieta en cuatro patrones vegetarianos: veganista, lacto-ovovegetariana, pescovegetariana y semivegetariana. Comparando con los no vegetarianos, todos los tipos de vegetarianismo tenían un menor riesgo de **cáncer colorrectal** (HR 0,78; 95 % CI 0,64-0,95) y esta protección era más pronunciada en los pescovegetarianos (HR 0,57; 95 % CI 0,40-0,82).

Un reciente metaanálisis de 86 estudios transversales y diez de cohorte demostró que los vegetarianos y veganos, comparados con los omnívoros, tenían un riesgo menor de incidencia de cáncer en general (RR 0,92; 95 % CI 0,87-0,98), y este beneficio era más pronunciado en los veganos (RR 0,85; 95 % CI, 0,75-0,95).

En la figura 7 se resumen los puntos más importantes de las dietas «anticancerígenas» más populares.

Figura 7. Comparación de dietas anticancerígenas populares y las recomendaciones de la American Cancer Society (ACS) y el American Institute for Cancer Research (AICR)

DIETS	EMPHASIZE						LIMIT				
	FRUITS ^{1,2}	VEGETABLES ^{1,2}	WHOLE GRAINS ^{1,2}	LEGUMES ²	EXERCISE ^{1,2}	ACHIEVING & MAINTAINING A HEALTHY WEIGHT ^{1,2}	REFINED GRAINS ^{1,2}	RED AND PROCESSED MEATS ^{1,2}	ALCOHOL ^{1,2}	SUGAR SWEETENED BEVERAGES ²	FAST FOODS & OTHER PROCESSED FOODS HIGH IN FAT, SODIUM, OR SUGARS ²
Alkaline	●	●	●	◐	○	●	●	●	●	○	●
Ketogenic	●	◐	●	●	○	○	●	●	●	●	●
Macrobiotic	◐	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Paleolithic	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	●
Vegan	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	●

KEY

- Meets the recommendations of the American Institute for Cancer Research (AICR) and the American Cancer Society
- ◐ Meets some but not all of the recommendations of the American Institute for Cancer Research (AICR) and the American Cancer
- Does not meet the recommendations of the American Institute for Cancer Research (AICR) and the American Cancer Society
- Not specified in the diet

FIGURE Comparison of Popular Cancer Diets From the American Cancer Society and American Institute for Cancer Research Dietary Guidelines
(Image by Christina Czuhajewski)

Fuente: Figura extraída del Cancer Network, home of Oncology. «Pros and Cons of Dietary Strategies Popular Among Cancer Patients» [en línea]. <www.cancernetwork.com/dietary-strategies-cancer/page/0/1>

Lectura recomendada

M. J. Orlich; P. N. Singh; J. Sabat; J. Fan; L. Sveen; H. Bennett y otros (2015). «Vegetarian Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancers». *JAMA Internal Medicine* (vol. 175, núm. 5, págs. 767-776).

Lectura recomendada

M. Dinu; R. Abbate; G. F. Gensini; A. Casini; F. Sofi (2017). «Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (vol. 57, núm. 17, págs. 3640-3649).

13. Conclusiones, recomendaciones generales y perspectivas de futuro

Aparte de las recomendaciones que hemos repasado en los apartados anteriores, recomendamos aquí unos enlaces con explicaciones y recomendaciones simples y claras:

Enlaces recomendados

National Cancer Institute (NCI), Instituto Nacional del Cáncer en EE. UU. «Aspectos generales de la prevención del cáncer» [en línea]. <www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/aspectos-generales-prevencion-paciente-pdq>

El **Instituto Nacional del Cáncer (NCI)** también destaca los siguientes componentes de la dieta con posible impacto sobre el desarrollo de cáncer: alcohol, antioxidantes, edulcorantes artificiales, calcio, carne chamuscada, verduras crucíferas, fluoruro, té, vitamina D. <www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta>

El **IARC del WCRF** tiene una página web con recomendaciones sobre alimentos que posiblemente protegen contra el cáncer (la mayoría vegetales), que merece la pena tener a mano. <www.aicr.org/foods-that-fight-cancer/index.html>

Unión Europea. «Health Promotion and Disease Prevention Knowledge Gateway» [en línea]. <<https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/promotion-prevention/nutrition>>

American Cancer Society (ACS) Medical and Editorial Content Team. «ACS guidelines for nutrition and physical activity» [en línea]. <www.cancer.org/healthy/eat-healthy-get-active/acs-guidelines-nutrition-physical-activity-cancer-prevention.html>

Hasta ahora, la mayoría de las recomendaciones están basadas en análisis de estudios observacionales prospectivos y muy pocos estudios de intervención dietética por las obvias dificultades. Por tanto, es importante admitir que las recomendaciones disponibles en estos momentos necesitan mejorarse a medida que recopilamos datos y resultados de los estudios de intervención. Por ejemplo, últimamente se ha investigado si el seguir las recomendaciones realmente tiene un impacto beneficioso sobre incidencia y mortalidad por cáncer, por ejemplo, en cohortes del EPIC y el proyecto *Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States* (CHANCES).

En un estudio prospectivo de cohorte con 476.396 participantes, la adherencia a las recomendaciones de la American Cancer Society (ACS) se asoció a una reducción de riesgo de todos los cánceres (HR 0,90; 95 % CI 0,87-0,93 en hombres y HR 0,81; 95 % CI 0,77-0,84 en mujeres).

En el proyecto CHANCES se constató que por cada incremento de un punto de la escala de recomendaciones del AICR-WCRF (0 = no adherencia, hasta 4 = adherencia completa) disminuía el riesgo de cáncer en total (HR 0,94; 95 % CI 0,92-0,97) y en especial de colorrecto (HR 0,84; 95 % CI 0,80-0,89) y próstata (HR 0,94; 95 % CI 0,92-0,97) pero no de mama o pulmón. Se estimó que la adherencia total retrasaría la incidencia de cualquier cáncer en unos 1,6 años.

Ved también

Podéis ver más recomendaciones en los apartados «3.3. Factores de riesgo del cáncer» y «4. La alimentación como factor modificable de riesgo o protección».

Lectura recomendada

G. C. Kabat; C. E. Matthews; V. Kamensky; A. R. Hollenbeck; T. E. Rohan (2015). «Adherence to cancer prevention guidelines and cancer incidence, cancer mortality, and total mortality: a prospective cohort study». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 101, núm. 3, págs. 558-569).

Lectura recomendada

N. Jankovic; A. Geelen; R. M. Winkels; B. Mwangura; V. Fedirko; M. Jenab y otros (2017). «Adherence to the WCRF/AICR Dietary Recommendations for Cancer Prevention and Risk of Cancer in Elderly from Europe and the United States: A Meta-Analysis within the CHANCES Project». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (vol. 26, núm. 1, págs. 136-144).

Y en la cohorte del EPIC, después de un seguimiento de 12,8 años, los participantes con la puntuación más alta del AICR-WCRF tenían un 34 % de menor riesgo de mortalidad en total, y en particular de cáncer.

Lectura recomendada

A. C. Vergnaud; D. Romaguera; P. H. Peeters; C. H. van Gils; D. S. Chan; I. Romieu y otros (2013). «Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 97, núm. 5, págs. 1107-1120).

Todos estos resultados son alentadores y la evidencia resumida en este documento nos permite tener una base sólida y científica para seguir las recomendaciones ya publicadas, así como para seguir investigando futuras medidas de dieta y estilo de vida con impacto potencialmente beneficioso.

Bibliografía

Ames, B. N. (2006). «Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage». *PNAS* (vol. 103, n.º 47, págs. 17589-17594).

Arnold, M.; Pandeya, N.; Byrnes, G. et al. (2015). «Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study». *The Lancet Oncology* (vol. 16, n.º 1, págs. 36-46).

Aune, D.; Chan, D. S. M.; Greenwood, D. C. et al. (2012). «Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies». *Ann Oncol* (vol. 23, n.º 6, págs. 1394-1402).

Aune, D.; Chan, D. S.; Vieira, A. R. et al. (2012). «Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies». *Breast Cancer Res Treat* (vol. 134, n.º 2, págs. 479-493).

Bingham, S. A. (2002). «Biomarkers in nutritional epidemiology». *Public Health Nutr* (vol. 5, n.º 6A, págs. 821-827).

Bjelakovic, G.; Nikolova, D.; Gluud, L. L. et al. (2012). «Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases». *Cochrane Database Syst Rev* (vol. 3, CD007176).

Bloomfield, H. E.; Koeller, E.; Greer, N. et al. (2016). «Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake A Systematic Review and Meta-analysis Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake». *Ann Intern Med* (vol. 165, n.º 7, págs. 491-500).

Bouvard, V.; Loomis, D.; Guyton, K. Z. et al. (2015). «Carcinogenicity of consumption of red and processed meat». *The Lancet Oncology* (vol. 16, n.º 16, págs. 1599-1600).

Bradbury, K. E.; Appleby, P. N.; Key, T. J. (2014). «Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 100, supl. 1, págs. 394S-8S).

Brown, K. F.; Rungay, H.; Dunlop, C. et al. (2018). «The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015». *British Journal of Cancer* (vol. 118, n.º 8, págs. 1130-1141).

Calle, E. E.; Rodriguez, C.; Walker-Thurmond, K. et al. (2003). «Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults». *New England Journal of Medicine* (vol. 348, n.º 17, págs. 1625-1638).

Carruba, G.; Granata, O. M.; Pala, V. et al. (2006). «A traditional Mediterranean diet decreases endogenous estrogens in healthy postmenopausal women». *Nutr Cancer* (vol. 56, n.º 2, págs. 253-259).

Chlebowski, R. T.; Aragaki, A. K.; Anderson, G. L. et al. (2017). «Low-Fat Dietary Pattern and Breast Cancer Mortality in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial». *Journal Clinical Oncology* (vol. 35, n.º 25, págs. 2919-2926).

Chlebowski, R. T.; Blackburn, G. L.; Thomson, C. A. et al. (2006). «Dietary Fat Reduction and Breast Cancer Outcome: Interim Efficacy Results From the Women's Intervention Nutrition Study». *Journal of the National Cancer Institute* (vol. 98, n.º 24, págs. 1767-1776).

Dinu, M.; Abbate, R.; Gensini, G. F. et al. (2017). «Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (vol. 57, n.º 17, págs. 3640-3649).

Dong, J. Y.; Zhang, L.; He, K. et al. (2011). «Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies». *Breast Cancer Res Treat* (vol. 127, n.º 1, págs. 23-31).

Eliassen, A. H.; Colditz, G. A.; Rosner, B. et al. (2006). «Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* (vol. 296, n.º 2, págs. 193-201).

Farvid, M. S.; Chen, W. Y.; Rosner, B. A. et al. (2019). «Fruit and vegetable consumption and breast cancer incidence: Repeated measures over 30 years of follow-up». *Int J Cancer* (vol. 144, n.º 7, págs. 1496-1510).

Farvid, M. S.; Cho, E.; Chen, W. Y. et al. (2014). «Premenopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer». *Breast Cancer Research and Treatment* (vol. 145, n.º 1, págs. 255-265).

Fortmann, S. P.; Burda, B. U.; Senger, C. A. et al. (2013). «Vitamin and Mineral Supplements in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force». *Ann Intern Med* (vol. 159, n.º 12, págs. 824-834).

Gakidou, E.; Afshin, A.; Abajobir, A. A. et al. (2017). «Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016». *The Lancet* (vol. 390, n.º 10100, págs. 1345-1422).

Garland, C. F.; Garland, F. C.; Gorham, E. D. et al. (2006). «The Role of Vitamin D in Cancer Prevention». *Am J Public Health* (vol. 96, n.º 2, págs. 252-261).

Gerber, M. (2012). «Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies». *Br J Nutr.* (vol. 107, supl. 2, S228-39).

Global Burden of Cancer (2018). «Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study». *JAMA Oncology* (vol. 4, n.º 11, págs. 1553-1568).

Hall, M. N.; Chavarro, J. E.; Lee, I. M. et al. (2008). «A 22-year Prospective Study of Fish, n-3 Fatty Acid Intake, and Colorectal Cancer Risk in Men». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* (vol. 17, n.º 5, págs. 1136-1143).

Han, J.; Jiang, Y.; Liu, X. et al. (2015). «Dietary Fat Intake and Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies». *PLoS ONE* (vol. 10, n.º 9, e0138580).

Han, M. A.; Zeraatkar, D.; Guyatt, G. H. et al. (2019). «Reduction of Red and Processed Meat Intake and Cancer Mortality and Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies» [Epub]. *Ann Intern Med* *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M19-0699.

Harmon, B. E.; Wirth, M. D.; Boushey, C. J. et al. (2017). «The Dietary Inflammatory Index Is Associated with Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort». *J Nutr* (vol. 147, n.º 3, págs. 430-438).

Harris, R. P.; Helfand, M.; Woolf, S. H. et al. (2001). «Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A review of the process». *American Journal of Preventive Medicine* (vol. 20, n.º 3, págs. 21-35).

Hernaiz, A.; Estruch, R. (2019). «The Mediterranean Diet and Cancer: What Do Human and Molecular Studies Have to Say about It?». *Nutrients* (vol. 11, n.º 9).

Irwin, M. L.; McTiernan, A.; Manson, J. E. et al. (2011). «Physical Activity and Survival in Postmenopausal Women with Breast Cancer: Results from the Women's Health Initiative». *Cancer Prevention Research* (vol. 4, n.º 4, pág. 522).

Islami, F.; Goding Sauer, A.; Miller, K. D. et al. (2018). «Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (vol. 68, n.º 1, págs. 31-54).

Jankovic, N.; Geelen, A.; Winkels, R. M. et al. (2017). «Adherence to the WCRF/AICR Dietary Recommendations for Cancer Prevention and Risk of Cancer in Elderly from Europe and the United States: A Meta-Analysis within the CHANCES Project». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (vol. 26, n.º 1, págs. 136-144).

Jenab, M.; Bueno-de-Mesquita, H. B.; Ferrari, P. et al. (2010). «Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study». *British Medical Journal* (vol. 340, b5500).

Johansson, M.; Fanidi, A.; Muller, D. C. et al. (2014). «Circulating Biomarkers of One-Carbon Metabolism in Relation to Renal Cell Carcinoma Incidence and Survival». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* (vol. 106, n.º 12).

Johnston, B. C.; Zeraatkar, D.; Han, M. A. et al. (2019). «Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption: Dietary Guideline Recommendations From the Nutritional Recommendations (NutriRECS) Consortium» [Epub]. *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M19-1621.

Kabat, G. C.; Matthews, C. E.; Kamensky, V. et al. (2015). «Adherence to cancer prevention guidelines and cancer incidence, cancer mortality, and total mortality: a prospective cohort study». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 101, n.º 3, págs. 558-569).

Khaw, K. T. (2013). «Dietary fats and breast cancer risk». *British Medical Journal* (vol. 347, f4518).

Kim, M.; Park, K. (2018). «Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies». *Nutrients* (vol. 10, n.º 12).

Klein, E. A.; Thompson, I. M.; Tangen, C. M. et al. (2011). «Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* (vol. 306, n.º 14, págs. 1549-1556).

Lauby-Secretan, B.; Scoccianti, C.; Loomis, D. et al. (2016). «Body Fatness and Cancer GÇö Viewpoint of the IARC Working Group». *New England Journal of Medicine* (vol. 375, n.º 8, págs. 794-798).

LoConte, N. K.; Brewster, A. M.; Kaur, J. S. et al. (2017). «Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology». *Journal Clinical Oncology* (vol. 36, n.º 1, págs. 83-93).

Michels, K. B.; Giovannucci, E.; Chan, A. T. et al. (2006). «Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study». *Cancer Res* (vol. 66, n.º 7, págs. 3942-3953).

Michels, K. B.; Willett, W. C. (2009). «The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial: a post-mortem». *Breast Cancer Res Treat* (vol. 114, n.º 1, págs. 1-6).

Norat, T.; Scoccianti, C.; Boutron-Ruault, M. et al. (2015). «European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer». *Cancer Epidemiology* (vol. 39, págs. S56-S66).

Orlich, M. J.; Singh, P. N.; Sabat, J. et al. (2015). «Vegetarian Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancers». *JAMA Internal Medicine* (vol. 175, n.º 5, págs. 767-776).

Parr, C. L.; Batty, G. D.; Lam, T. H. et al. (2010). «Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424,519 participants». *Lancet Oncol* (vol. 11, n.º 8, págs. 741-752).

Patterson, R. E.; Rock, C. L.; Kerr, J. et al. (2013). «Metabolism and breast cancer risk: frontiers in research and practice». *J Acad Nutr Diet* (vol. 113, n.º 2, págs. 288-296).

Picon-Ruiz, M.; Morata-Tarifa, C.; Valle-Goffin, J. J. et al. (2017). «Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (vol. 67, n.º 5, págs. 378-397).

Prentice, R. L.; Anderson, G. L. (2008). «The Women's Health Initiative: Lessons Learned». *Annual Review of Public Health* (vol. 29, n.º 1, págs. 131-150).

Psaltopoulou, T.; Kostis, R. I.; Haidopoulos, D. et al. (2011). «Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies». *Lipids Health Dis* (vol. 10, pág. 127).

Rice, M. S.; Eliassen, A. H.; Hankinson, S. E. et al. (2016). «Breast Cancer Research in the NursesGÇö Health Studies: Exposures Across the Life Course». *Am J Public Health* (vol. 106, n.º 9, págs. 1592-1598).

Rodriguez San Felipe, M. J.; Aguilar, M. A.; Keenoy, B. (2013). «Influence of body weight on the prognosis of breast cancer survivors; nutritional approach after diagnosis». *Nutr Hosp* (vol. 28, n.º 6, págs. 1829-1841).

Roth, G. A.; Abate, D.; Abate, K. H. et al. (2018). «Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017». *The Lancet* (vol. 392, n.º 10159, págs. 1736-1788).

Salamanca-Fernandez, E.; Rodriguez Barranco, M.; Sanchez, M. J. (2018). «La dieta como causa del cáncer: principales aportaciones científicas del Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC)». *Nutrición Clínica en Medicina* (vol. XII, n.º 2, págs. 61-79).

Schlesinger, S.; Chan, D. S. M.; Vingeliene, S. et al. (2017). «Carbohydrates, glyce-mic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies». *Nutrition Reviews* (vol. 75, n.º 6, págs. 420-441).

Schütze, M.; Boeing, H.; Pischon, T. et al. (2011). «Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study». *British Medical Journal* (vol. 342, d1584).

Schwingshackl, L.; Schwedhelm, C.; Galbete, C. et al. (2017). «Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis». *Nutrients* (vol. 9, n.º 10).

Stanaway, J. D.; Afshin, A.; Gakidou, E. et al. (2018). «Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017». *The Lancet* (vol. 392, n.º 10159, págs. 1923-1994).

The Lancet (2018). «GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer». *The Lancet* (vol. 392, n.º 10152, pág. 985).

The Lancet (2017). «Alcohol and cancer». *The Lancet* (vol. 390, n.º 10109, pág. 2215).

The Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group (2018). «Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women». *JAMA Oncology* (vol. 4, n.º 11, e181771).

Turner, L. B. (2011). «A meta-analysis of fat intake, reproduction, and breast cancer risk: An evolutionary perspective». *Am J Hum Biol* (vol. 23, n.º 5, págs. 601-608).

Van Duijnhoven, F. J.; Bueno-De-Mesquita, H. B.; Ferrari, P. et al. (2009). «Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 89, n.º 5, págs. 1441-1452).

Vergnaud, A. C.; Romaguera, D.; Peeters, P. H. et al. (2013). «Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 97, n.º 5, págs. 1107-1120).

Wactawski-Wende, J.; Kotchen, J. M.; Anderson, G. L. et al. (2006). «Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer». *New England Journal of Medicine* (vol. 354, n.º 7, págs. 684-696).

Whalen, K. A.; Judd, S.; McCullough, M. L. et al. (2017). «Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores Are Inversely Associated with All-Cause and Cause-Specific Mortality in Adults». *J Nutr* (vol. 8, n.º 4, págs. 612-620).

Willett, W. C.; Blot, W. J.; Colditz, G. A. et al. (2007). «Merging and emerging cohorts: not worth the wait». *Nature* (vol. 445, n.º 7125, págs. 257-258).

Yusuf, S.; Joseph, P.; Rangarajan, S. et al. (2019). «Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study». *The Lancet* (pii: S0140-6736(19)32008-2). doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2. [Epub].

Zhang, Y.; Fang, F.; Tang, J. et al. (2019). «Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis». *British Medical Journal* (vol. 366, 14673).

Zhang, S.; Folsom, A. R.; Sellers, T. A. et al. (1995). «Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat». *The Iowa Women's Health Study. Cancer* (vol. 76, n.º 2, págs. 275-283).

Zheng, J. S.; Hu, X. J.; Zhao, Y. M. et al. (2013). «Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies». *British Medical Journal* (vol. 346, f3706).