



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

INGESTA DE TIPOS DE ÁCIDOS GRASOS Y SU ASOCIACIÓN CON LA DENSIDAD MAMARIA EN MUJERES PRE Y POSTMENOPÁUSICAS EN LA COHORTE DE ESMaestras.

ALUMNA: Erika Mayorga Borbolla
Correo electrónico: erika.mayorga@insp.mx
Matrícula: 2010140204
Teléfono: 044 77 71 93 95 78
Maestría en Ciencias en Nutrición 2010- 2012

COMITÉ DE TESIS:

- Director: Ruy López Ridaura
Formación Académica: Doctor en Ciencias (Harvard University)
Función: Jefe de Departamento
Nivel: ICMD
Centro: Centro de Investigación en Salud Poblacional (CISP)
Área: Departamento de enfermedades crónicas
Correo electrónico: rridaura@insp.mx
- Asesor: Amado David Quezada Sánchez
Formación Académica: Estadística Aplicada (Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey)
Centro: Centro de Investigación en Nutrición y Salud (CINyS)
Área: Departamento de transición nutricional
Correo electrónico: amando.quezada@insp.mx
- Asesora: Angélica Rocío Ángeles Llerenas
Formación Académica: Maestría en Ciencias Área de Concentración en Epidemiología (Instituto Nacional de Salud Pública de México)
Función: Investigador/Secretaria Técnica de la Comisión de Ética
Nivel: ICMD
Centro: Centro de Investigación en Salud Poblacional (CISP)
Área: Departamento de enfermedades crónicas
Correo electrónico: aangelica@insp.mx

Índice

Resumen.....	3
1. Introducción	4
2. Materiales y métodos.....	7
2.1 Diseño y población de estudio.....	7
2.2 Densidad Mamaria (DM).....	9
2.3 Dieta.....	10
2.4 Información de Covariables.....	10
2.5 Poder estadístico	11
2.6 Análisis estadístico	12
2.7 Consideraciones éticas.....	13
3. Resultados	13
3.1 Características generales de la población.....	13
3.2 Asociación entre el consumo de grasas totales y la proporción de DM	15
3.3 Asociación entre el consumo de los diferentes tipos de ácidos grasos (saturados, poliinsaturados, monoinsaturados y trans) y la proporción de DM	16
4. Discusión.....	17
5. Conclusión.....	23
5. Bibliografía	23

Resumen

INTRODUCCIÓN: Un porcentaje elevado de densidad mamaria (DM) es un fuerte factor de riesgo de cáncer de mama (CaMa), pero los mecanismos biológicos por los cuales está asociado aún no se conocen. El presente estudio transversal evalúa la asociación entre la proporción de DM y el consumo de grasas totales, así como los diferentes tipos de ácidos grasos (saturados, poliinsaturados, monoinsaturados y trans).

MÉTODOS: La población de estudio fue de 1,441 mujeres de la cohorte de ESMaestras, de las cuales 911 eran premenopáusicas y 530 postmenopáusicas. En el 2007 estas mujeres fueron sometidas a una evaluación clínica, en la cual se incluía la medición del peso, la estatura y una mamografía. Se midió el porcentaje de DM utilizando un método asistido por computadora. Para evaluar la asociación entre la DM y el consumo de grasa total y sus diferentes tipos (saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y trans) se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple modelando el efecto que tiene el consumo de grasa en la DM sustituyendo energía de grasa por la de carbohidratos.

RESULTADOS: En general, no se observaron diferencias significativas entre las categorías ascendentes de la densidad energética de grasas en la dieta y el porcentaje de DM, ajustando por potenciales confusores, tanto en mujeres pre como postmenopáusicas. En el análisis sobre la asociación entre la ingesta de los diferentes tipos de ácidos grasos (en sustitución energética de carbohidratos) y la proporción de la DM, en las mujeres premenopáusicas al ajustar por potenciales confusores se encontró una asociación marginalmente significativa entre el consumo de grasas poliinsaturadas y el aumento en la DM. Así mismo, en este mismo grupo de mujeres, se encontró una asociación entre la ingesta de grasas trans con el cambio en la proporción de la DM con una p de tendencia estadísticamente significativa, indicando que las mujeres que tienen un consumo menor de grasas trans tienen una proporción de DM 3.8 puntos porcentuales menor que las mujeres de los niveles de mayor consumo. En los otros tipos de ácidos grasos no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, se observa que a mayor consumo de grasas monoinsaturadas menor DM. En el grupo de las mujeres postmenopáusicas no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre el porcentaje de DM y algún tipo de grasa.

CONCLUSIONES: Los resultados presentados sugieren alguna relación entre DM y ácidos grasos poliinsaturados en las mujeres postmenopáusicas. Se requiere llevar a cabo más estudios que evalúen la asociación entre grasas trans y DM, específicamente. La DM es una forma de estudiar factores de riesgo y CaMa, de ahí la importancia de continuar estudiando los factores asociados al aumento de la DM.

1. Introducción

El cáncer de mama (CaMa) se ha convertido en un problema de salud pública prioritario a nivel mundial afectando tanto a países desarrollados como en desarrollo. Según los datos más recientes de GLOBOCAN,¹ la tasa de incidencia ajustada por edad a nivel global en mujeres mayores de 15 años es de 56.3 y la de mortalidad de 12.4 por cada 100,000 habitantes. Actualmente, el CaMa es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres, desplazando ya al cáncer cérvico-uterino, tanto a nivel global como en la mayoría de los países de medianos y altos ingresos, proviniendo de estos países el 51% de los casos de CaMa.²

En México como en muchos otros países en vías de desarrollo, los datos de incidencia de CaMa en el 2001 fueron de 3,971 casos (10.2 por cada 100,000 mujeres mayores de 15 años), en tanto que para el 2009 esta tasa de incidencia se elevó a 13,987 casos, es decir, 26.1 casos por cada 100,00 mujeres.² La tasa estandarizada por edad de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por este cáncer en México se estima en 361 por 100 habitantes, cifra muy cercana a la tasa mundial (422 x 100,000 habitantes).¹

A la fecha, ningún país ha podido revertir el aumento en su tasa de incidencia en las últimas décadas,³ lo que supone que, a pesar de los numerosos estudios que se han realizado para conocer cuáles son los factores de riesgo de CaMa, éstos no se han identificado en su totalidad y, por consecuencia, no han sido modificados. Sin embargo, en algunos países la tasa de mortalidad ha disminuido en los últimos años debido al fortalecimiento de la prevención secundaria (detección oportuna) para abordar esta problemática.⁴

Se ha observado que 7 de cada 10 casos de CaMa no presentan los factores de riesgo comúnmente relacionados, como los factores reproductivos de la mujer, lo que apunta a la existencia de otros factores que estén predisponiendo a las mujeres al CaMa⁵. Su tendencia ascendente en la incidencia en varias poblaciones en las últimas décadas, sugiere la participación de factores del estilo de vida, posiblemente relacionados con estilos de vida más “occidentales” ligados

a la creciente epidemia de obesidad y las alteraciones metabólicas,⁶ . Aunque el CaMa tiene un componente genético⁷, es difícil que éste explique un ascenso tan importante en tan pocas décadas, por lo que se sugiere el cambio en el estilo de vida, específicamente en dieta y actividad física que se han modificado en últimos tiempos. De ahí el interés que ha surgido para estudiar la asociación de dieta o sus componentes, con la predisposición a CaMa.

Dumitrescu⁸ propuso una clasificación de factores de riesgo asociados al CaMa, la cual describe aquellos que han sido comprobados y aquellos que se consideran probables. Entre los factores confirmados que incrementan el riesgo de CaMa se encuentran: edad (a mayor edad, mayor riesgo), región geográfica (sobre todo en países occidentales y Estados Unidos), historia familiar de CaMa, mutación en los genes BRCA1 y BRCA2, mutación en otros genes de penetrancia alta (p53, atm, nbs1, lkb1), exposición a la radiación ionizante en la infancia, historia de enfermedad mamaria benigna, edad temprana de la menarca (antes de los 12 años), nuliparidad, edad del primer parto después de los 30 años, menopausia después de los 54 años de edad, proporción elevada de DM, uso de hormonas reproductivas exógenas después de la menopausia (THR- Terapia Hormonal de Reemplazo) y en la premenopausia (anticonceptivos orales), obesidad en la postmenopausia, estatura alta, consumo de alcohol (~1 copa/día), elevadas concentraciones séricas de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y elevadas concentraciones séricas de prolactina. Los factores probables de este tipo son la ingesta de grasas saturadas y carnes bien cocinadas, polimorfismos en algunos genes de baja penetrancia y pertenecer a un nivel socioeconómico alto. Por otra parte están los factores que disminuyen el riesgo. Entre los confirmados están: lactancia al seno materno (disminución de 4.3% en el riesgo relativo de CaMa por cada 12 meses de la lactancia materna, además de una disminución de 7.0% por cada nacimiento)⁹ , edad temprana del primer parto a término, alta paridad, región geográfica (Asia y África), obesidad en la premenopausia, consumo de frutas y verduras, actividad física y agentes quimiopreventivos. Entre los probables encontramos el uso de drogas anti-inflamatorias no esteroideas y polimorfismos en algunos genes de baja penetrancia.

Por otro lado, en el Segundo Reporte de Expertos sobre Alimentos, Nutrición, Actividad Física y Prevención del Cáncer del WCRF/AICR (World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research),¹⁰ el panel de expertos concluyó, basados en evidencia, que el factor convincente que disminuye el riesgo de CaMa tanto en las mujeres pre como en las postmenopáusicas es la práctica de la lactancia materna mientras que el consumo de alcohol aumenta este riesgo.¹⁰ Los demás factores que incrementan el riesgo en las postmenopáusicas son la obesidad y la estatura alcanzada en la adultez. Los factores probables que disminuyen el riesgo son la obesidad en las premenopáusicas y la actividad física en las mujeres postmenopáusicas. Los factores probables que aumentan el riesgo en las premenopáusicas son la estatura alcanzada en la adultez y un peso elevado al nacer y en las postmenopáusicas la obesidad y el peso ganado en la adultez. Como evidencia limitada en las premenopáusicas la actividad física se encuentra como un factor que disminuye el riesgo de CaMa y en las postmenopáusicas el consumo de grasas como un factor de riesgo. De ahí en fuera, todo lo referente a dieta se encuentra clasificado como limitado/ sin conclusión.¹⁰

La densidad mamaria (DM) es un predictor de riesgo independiente de CaMa que se ha observado de manera consistente en varias poblaciones, incluyendo México.^{11,12,13,14} El aspecto de la mama en la mamografía refleja la cantidad de grasa, tejido conectivo y epitelial. Por lo tanto, el porcentaje de DM se refiere a la proporción de grasa, tejido epitelial y estromal del seno. En las mamografías, el tejido adiposo aparece oscuro dado que es radioluminiscente, mientras que las áreas claras representan el epitelio y el tejido conectivo ya que son radiodensos.¹⁵ Aún no se conoce el mecanismo por el cual el porcentaje de DM influye en el riesgo de cáncer, pero el tejido denso mamográficamente refleja la proliferación epitelial y fibrosis estromal en respuesta a factores de crecimiento.¹⁶ Se ha observado que las mujeres con 75% o más de proporción de DM tienen un riesgo de CaMa 4 a 6 veces en comparación con las mujeres con senos con menor proporción de tejido denso.^{17,18, 19}

Dada la fuerza de asociación entre la DM y el desarrollo futuro de CaMa, muchos estudios han utilizado la DM como un desenlace proxy. En este sentido, se han estudiado aquellos factores confirmados con el riesgo de desarrollar CaMa, tanto los definitivos como los probables. Sin embargo, los resultados han sido inconsistentes.

En el caso de dieta, y específicamente la ingesta de grasa y el riesgo de CaMa, existe aún controversia sobre si la ingesta de grasas, especialmente grasas saturadas, están asociadas a un mayor riesgo de CaMa. Sin embargo, solo algunos estudios han analizado la asociación con DM, y éstos solo se han realizado en poblaciones de países desarrollados.^{20,21}

El objetivo general de este estudio fue evaluar la asociación entre la cantidad y calidad del consumo habitual de grasa en el año previo a la recolección de la información y la proporción de DM, así como la medición de la fuerza de asociación según el estado menopáusico.

La hipótesis fue si el consumo habitual de grasas totales, especialmente grasas saturadas y trans, se asocia con el aumento de DM en las mujeres. Dicha asociación será diferente según el estado menopáusico.

2. Materiales y métodos

2.1 Diseño y población de estudio

Se trata de un análisis secundario del Estudio de Seguimiento de la Salud de las Maestras (ESMaestras), el cual es un estudio con diseño de cohorte, cuyo principal objetivo fue evaluar el impacto de los factores dietéticos y de estilo de vida en la incidencia de enfermedades crónicas, en particular CaMa, diabetes y enfermedad cardiovascular. La fuente de población de la cohorte fueron las maestras de escuelas públicas miembros activos del programa de incentivos económicos, denominado “Carrera Magisterial” (CM), de la Secretaría de Educación de México.²²

En mayo del 2006, se invitó a todas las maestras activas en CM mayores a 35 años de edad en los estados de Veracruz y Jalisco para participar. Estos estados fueron escogidos por conveniencia y para maximizar la variabilidad en los estilos de vida y patrones dietarios. Se enviaron cartas de invitación a 44,542 maestras y se obtuvo una tasa de respuesta del 63%, de los cuales 27,992 cuestionarios fueron considerados válidos.

En 2008, el estudio se extendió a 10 estados más y actualmente se cuenta con más de 115,346 maestras participantes, abarcando los estados de Baja California, Chiapas, Distrito Federal, Durango, Estado de México, Guanajuato, Hidalgo, Jalisco, Nuevo León, Sonora, Veracruz y Yucatán.

Para el presente análisis, se analizó una sub-cohorte de ESMaestras, en la cual se seleccionaron 2,400 participantes (1,200 de los estados de Jalisco y Veracruz) invitadas a participar en mayo y octubre de 2007 a las “Jornadas de Salud”, con la finalidad de realizarles pruebas clínica y paraclínicas incluyendo una mamografía. Esta sub-cohorte se construyó seleccionando 5 diferentes sitios dentro de cada estado en donde se pudieran encontrar condiciones adecuadas para la logística y reflejara una diversidad geográfica suficiente para favorecer la variabilidad en los estilos de vida. Después se realizó un muestreo aleatorio de participantes que vivían dentro de los 30 km del sitio, estratificado por estado menopáusico (50% premenopáusicas y 50% postmenopáusicas) y la comunidad urbano-rural (75% urbano y 25% rural). En Veracruz, participó el 80.2% (n=963) de los individuos que fueron contactados, mientras que en Jalisco fue el 73.1% (n=878).

Los criterios de exclusión para este estudio fueron: mujeres sin mamografía o información de DM, mujeres sin información sobre su estado menopáusico (pre o postmenopausia) y contar con un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos no válido. Los criterios para considerar como no válido dicho cuestionario fueron: 1) que el consumo de alimentos sume menos de 500 o más de 3,500 kilocalorías al día; 2) que estén completamente en blanco las secciones de alimentos dulces, productos de panadería y repostería o distintas secciones; 3) si dos o más secciones del cuestionario están completamente en blanco. Las

secciones incluidas en este criterio son: productos lácteos, frutas, verduras y leguminosas, huevo, carne y embutidos, cereales y tubérculos y bebidas (excepto bebidas alcohólicas). Sin embargo, para tener en cuenta a las que reportaron ser vegetarianas, las secciones de productos lácteos y huevos, carne y embutidos podían estar en blanco; 4) si una página completa está en blanco; y, por último, 5) si más de 70 alimentos tienen datos faltantes. En el conteo de la cantidad de alimentos con datos faltantes, se aplicó el "criterio de emparejamiento de alimentos". Por ejemplo, si un tema no respondió al pan blanco pero respondió a pan integral, pan blanco no cuenta hacia el número de alimentos con datos faltantes.

La muestra final resultó en 1,441 mujeres (figura 1).

2.2 Densidad Mamaria (DM)

Para la obtención de la DM, un radiólogo realizó las mamografías utilizando el ecocardiógrafo Lorad M-III (Lorad Corp., Danbury, CT) en el estado de Veracruz y Giotto (I.M.S. Internazionale Medico Scientifica, Italia) en el estado de Jalisco. Para ambos estados se utilizó la reveladora Agfa CP1000 (Agfa-Gevaert Group, Belgium). Se tomó la vista inclinada craneocaudal y medio lateral de cada seno. Después de completar el campo de estudio, las mamografías fueron evaluadas centralmente por otro radiólogo utilizando la clasificación BI-RADS.²³ Se utilizó un escáner Astra 2400S (Umax, Fremont, CA) para medir la DM en la vista craneocaudal izquierda utilizando el software Mamgr.²⁴ Este software de umbralización mide el área total y el área total densa en una mamografía y de esta forma se calculó el porcentaje DM dividiendo el área densa por el área total, así como la zona no densa restando la zona densa de la superficie total.

La variable dependiente fue la DM, y para su categorización se manejaron categorías previamente utilizadas.²⁵ Estas categorías son <25%, ≥25-<50%, y ≥50%. Cabe señalar que sólo se utilizaron estas 3 debido a la muestra reducida en la categoría ≥75%, por lo que las mujeres que estaban en esta categoría fueron colapsadas con las de la categoría de ≥50%.

2.3 Dieta

Las variables explicativas fueron el consumo de grasas totales, así como los diferentes tipos de ácidos grasos: saturados, poliinsaturados, monoinsaturados y trans. Estas variables se dividieron en cuatro niveles definidos a través de los cuartiles de consumo.

Para su obtención se utilizó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos semi-cuantitativo, el cual estaba integrado en el cuestionario general enviado al total de la cohorte en los estados de Jalisco y Veracruz en el 2006. Este cuestionario de alimentos fue desarrollado por Willett, et al.²⁶, validado previamente en mujeres mexicanas.²⁷ El cuestionario incluye 139 alimentos y 29 elementos adicionales a cocinar, métodos y uso de suplementos dietéticos. El cuestionario fue contestado por auto-reporte. En este cuestionario se pregunta qué tan frecuente y en promedio habían consumido una porción fija de algún alimento dentro del año previo. Las opciones de respuesta sobre la frecuencia de consumo son: 6 o más veces por día, 4-5 veces por día, 2-3 veces por día, 1 vez por día, 5-6 veces por semana, 2-4 veces por semana, 1 vez por semana, 2-3 veces por mes, 1 vez al mes o menos, y nunca.

Para calcular las cantidades de energía, macro y micronutrientes de la ingesta de las participantes, los datos del peso de cada alimento se basaron en porciones comúnmente utilizadas así como en el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes.²⁸ Para el cálculo de la energía, los nutrientes y la fibra se recopilaron distintas tablas de composición de alimentos, entre las cuales se encuentra la del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) y la recolectada por el Instituto Nacional de Salud Pública, que a su vez compila otras bases de alimentos de México y de América Latina.²⁹⁻³⁶

2.4 Información de Covariables

Las variables de ajuste fueron: edad en años (continua), índice de masa corporal (IMC) (categórica), actividad física (terciles de METs/semana), paridad (categorías

según número de hijos), uso de terapia hormonal de remplazo (dicotómica), uso de anticonceptivos orales (dicotómica), historia familiar de CaMa (dicotómica), meses de práctica de lactancia materna (categórica), edad de la menarca en años (categórica), edad en años al primer parto (categórica), edad en años de la menopausia (categórica), gramos de consumo de alcohol al día (continua), tabaquismo (categórica), nivel socioeconómico (número de bienes), gramos de ingesta de fibra al día (continua) y micronutrientes (continuos) como vitamina A (equivalentes de la actividad del retinol, RAE por sus siglas en inglés), riboflavina (mg), folatos (μg), ácido fólico (μg), vitamina B₁₂ (μg), vitamina C (mg), vitamina E (mg), hierro (mg), zinc (mg) y cobre (μg).

Esta información fue obtenida del cuestionario general enviado a toda la cohorte, excepto IMC y la edad de la menopausia al momento de la mamografía, los cuales se obtuvieron del cuestionario aplicado a las participantes después de la evaluación clínica. Las mediciones fueron llevadas a cabo por personal previamente estandarizado quienes tomaron el peso utilizando una báscula digital electrónica (Tanita Corp, Japón) en el 0.1 kg más cercano, y la estatura con un estadímetro de pared (Seca Corp., Hanover, MD) en el milímetro más cercano.

Las variables que presentaron datos faltantes fueron IMC (0.4%), actividad física (0.2%), tabaquismo (12.6%), paridad (4.0%), meses de lactancia materna (17.0%), edad al primer parto (5.5%), edad de la menarca (1.5%), edad de la menopausia (2.6%), uso de anticonceptivos orales (4.0%) y uso de terapia hormonal de remplazo en las postmenopáusicas (2.8%). Para dichas variables se definió una categoría adicional de datos faltantes.

2.5 Poder estadístico

Se calculó a *posteriori* el efecto detectable dado un poder estadístico de 80% según el estado menopáusico de las mujeres (pre y postmenopáusicas), esto permitió encontrar asociaciones relevantes entre DM y consumo de grasas dentro de cada estado menopáusico. Se observó que con un tamaño de muestra de 911 se puede detectar un efecto de por lo menos 1.2% en términos de la R² parcial dado un poder del 80% para las mujeres premenopáusicas. Con respecto al grupo

de mujeres postmenopáusicas, cuya muestra es de 530 mujeres, dado un poder del 80% el efecto detectable fue de 2.0% en términos de la R^2 parcial.

2.6 Análisis estadístico

Todos los análisis fueron realizados utilizando el paquete estadístico Stata versión 12.0.³⁸ Para el análisis se consideró un nivel de significancia de <0.05 . Para el análisis descriptivo, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión mientras que para las variables cualitativas nominales y ordinales se calcularon las frecuencias y frecuencias relativas.

Para evaluar la asociación entre la DM y el consumo de grasa total y sus diferentes tipos (saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y trans), se analizó como variable dependiente la DM de manera continua y se especificó como variable independiente el consumo de grasas categorizado en 4 niveles obtenidos mediante cuartiles dejando como referencia en el modelo el cuartil 1 (que es el de menor ingesta) y dejando fuera del modelo el porcentaje de carbohidratos. Por consiguiente, la asociación observada en grasas se debe interpretar como la sustitución de energía proveniente de grasas por la proveniente de carbohidratos, manteniendo constantes tanto el total de kilocalorías como el de proteínas.

Por lo tanto, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple modelando el efecto que tiene el consumo de grasa en la DM sustituyendo energía de la grasa por la de carbohidratos. Para el ajuste de posibles confusores se realizaron modelos múltiples ajustando de manera crecientes por grupos de confusores: el modelo 1 o crudo se ajustó por ingesta de proteína, ingesta de grasa e ingesta de kilocalorías totales; el modelo 2 se ajustó por lo antes mencionado más edad en años, IMC y actividad física; el modelo 3 fue ajustado por lo anterior más los factores de riesgo reproductivos, tales como paridad, uso de anticonceptivos orales, historia familiar de CaMa, meses de práctica de lactancia materna, edad de la menarca, edad al primer parto y, sólo en mujeres postmenopáusicas, uso de THR y edad de la menopausia.; el modelo 4 fue ajustado por lo anterior más el nivel socioeconómico, tabaquismo e ingesta de alcohol; y, por último, el modelo 5

fue ajustado por lo anterior más la ingesta de micronutrientes (vitamina A, riboflavina, folatos, ácido fólico, vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina E, hierro, zinc, cobre) y fibra.

Debido a que la etiología del CaMa es diferente según el estado menopáusico, el análisis fue estratificando por estado menopáusico.¹⁰ Para ello, se hicieron 2 modelos de regresión lineal múltiple, uno para las mujeres en estado premenopáusico y otro para las de estado postmenopáusico. Con estos modelos se pudo evaluar la asociación entre ingesta total de energía proporcionada por la grasa en sustitución por carbohidratos y la DM.

Es importante mencionar que todos los modelos fueron ajustados por consumo de energía total.³⁹

2.7 Consideraciones éticas

A todas las maestras mayores de 25 años adscritas a la Carrera Magisterial perteneciente a la Secretaría de Pública Educación Federal y de los estados de Jalisco y Veracruz se les envió un sobre personalizado, el cual incluía una carta de invitación y una forma de consentimiento. Las mujeres que decidieron participar firmaron y enviaron de regreso dicho consentimiento.

Tanto el protocolo del estudio original como el presente estudio fueron sometidos y aprobados por las Comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad del INSP.

3. Resultados

3.1 Características generales de la población

La muestra total analizada fue de 1,441 mujeres, de las cuales 911 son premenopáusicas y 530 postmenopáusicas. Para descripción de la muestra se dividió la proporción de la DM en 3 categorías (<25%, ≥25-<50%, y ≥50%) y por estado menopáusico (tablas 1a (premenopáusicas) y 1b (postmenopáusicas)). Se observa que el promedio de edad en las mujeres premenopáusicas fue alrededor de 43 años y de las postmenopáusicas de 53 años. El promedio de IMC osciló

entre 27.7 y 30.3 en ambos grupos y se asoció significativamente con DM de manera que las mujeres con mayor DM tuvieron el menor promedio de IMC. En el mismo sentido, la mayoría de las mujeres se encontraron en la clasificación de sobrepeso y obesidad, especialmente en las categorías de menor DM. Por otra parte, la DM también fue significativamente mayor en el estado de Jalisco.

Para la actividad física (AF) se encontró que la mayoría de las mujeres tanto pre como postmenopáusicas se ubican en el nivel mas bajo de actividad física (nivel 1), observando una mayor actividad física en la categorías de mayor DM, especialmente en las premenopáusicas. La mayoría de las mujeres en ambos grupos, reportaron nunca haber fumado, sin diferencias significativas entre los niveles de DM.

Respecto de los factores reproductivos, solo un porcentaje menor reportó tener historia familiar de CaMa con una tendencia significativamente mayor en las categorías de mayor DM, al menos entre las premenopáusicas (3.4% en la categoría 1 de DM, 4.8% en la categoría 2 de DM y 5.8% en la categoría 3 de DM). No hubo diferencias significativas en la edad de la menarca y edad a la menopausia en los diferentes niveles de DM. El promedio de número de hijos en ambos grupos fue de 2 con una tendencia no significativa de menos números de hijos en la categoría de mayor proporción de DM, sin diferencias en la edad al primer hijo, ni en los meses de lactancia entre categorías de DM. No hubo diferencias en el uso de anticonceptivos hormonales o THR entre las categorías de DM.

En la tabla 2 se describen tanto parámetros de la DM como los factores dietéticos. La ingesta de macronutrientes fue homogénea entre toda la muestra ya que el 16% de las kilocalorías, en promedio, provienen de las proteínas, el 50% de carbohidratos y el 34% de las grasas. Solamente entre las categoría 1 y 2 de DM en las postmenopáusicas se encontró una diferencia significativa en la densidad de proteínas (16.7 ± 2.4 vs 16.2 ± 2.3 , respectivamente). Así mismo, el consumo de vitamina A entre las mujeres pre y postmenopáusicas fue similar en las tres categorías de DM; sin embargo, en la categoría 3 entre las postmenopáusicas

hubo el mayor consumo (1724.7 ± 944.6 RAE). En lo que respecta a los folatos y ácido fólico se observó una tendencia no significativa de menor ingesta de ácido fólico en las categorías de mayor DM en las premenopáusicas y una relación inversa en las postmenopáusicas. El resto de los micronutrientes, minerales y fibra se distribuyeron de manera homogénea entre las categorías de DM en ambos grupos.

El consumo de alcohol fue homogéneo entre las categorías de DM en las mujeres premenopáusicas, sin embargo, entre las postmenopáusicas se observó un mayor consumo de alcohol en las categorías más bajas de DM.

3.2 Asociación entre el consumo de grasas totales y la proporción de DM

Los resultados obtenidos sobre la asociación entre el consumo de grasas totales y la DM se muestran en la tabla 3. El modelo 1 del grupo de las mujeres en estado premenopáusico, como se menciona anteriormente, fue ajustado por ingesta de proteína, ingesta de grasa e ingesta de kilocalorías totales y a partir de éste se obtuvieron las medias ajustadas del porcentaje de DM, interpretándose como sustitución de energía de grasas por carbohidratos. Cabe señalar que las medias de DM fueron similares a las medianas de cada nivel de ingesta de grasa, lo que indica que la distribución del porcentaje de DM no presenta sesgos. En general, no se observaron tendencias significativas entre las categorías ascendentes de la densidad energética de grasas en la dieta y el porcentaje de DM, observándolo desde el modelo más básico (modelo 1) ni en los modelos que ajustan progresivamente por potenciales confusores, tanto en mujeres pre como postmenopáusicas. Sin embargo, se puede observar que en general el cuartil 2 de ingesta de grasa total en el grupo de premenopáusicas es el de mayor DM, y en el grupo de postmenopáusicas es el cuartil 3 el que se diferencia de los otros cuartiles al tener la menor DM. Esto se puede observar gráficamente en la gráfica 1.

Adicionalmente, se hizo un análisis exploratorio utilizando los mismos modelos que en la proporción de DM, pero cambiando esta variable de desenlace por el

área total de tejido denso tanto en premenopáusicas como en postmenopáusicas, pero no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa, por lo tanto, los resultados son similares a los encontrados con proporción de DM (datos no mostrados).

3.3 Asociación entre el consumo de los diferentes tipos de ácidos grasos (saturados, poliinsaturados, monoinsaturados y trans) y la proporción de DM

Al realizar el análisis sobre la asociación entre la ingesta de los diferentes tipos de ácidos grasos (en sustitución energética de carbohidratos) y la proporción de la DM, uno de los resultados más destacables que se halló fue que en el grupo de las mujeres premenopáusicas existe una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de grasas poliinsaturadas y el aumento en la DM ($p=0.04$), esto en el modelo crudo, el cual fue ajustado por ingesta total de proteínas, los cuatro tipos de grasas y kilocalorías totales. Sin embargo, al ajustar por lo antes mencionado más edad en años, IMC, actividad física, factores reproductivos, NSE, tabaquismo, ingesta de alcohol, fibra y micronutrientes (modelo 5) se perdió dicha significancia de la p de tendencia, siendo solo marginal, permaneciendo significativa la diferencia de los cuartiles extremos.

Otro resultado importante a destacar entre las mujeres premenopáusicas es el resultado de la asociación de la ingesta de grasas trans con el cambio en la proporción de la DM, ya que podemos observar que en ambos modelos (1 y 5) existe una p de tendencia estadísticamente significativa. Podemos observar que las medias ajustadas del modelo 5 indican que las mujeres que tienen un consumo menor de grasas trans tienen una proporción de DM 3.8 puntos porcentuales menor que las mujeres de los niveles 2, 3 y 4, siendo la mayor proporción de DM en las mujeres del nivel 4, mismo que es el de mayor consumo.

En los otros tipos de ácidos grasos no se encontraron tendencias significativas, sin embargo, se observa una tendencia que a mayor consumo de grasas monoinsaturadas menor DM.

En el grupo de las mujeres postmenopáusicas no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre el porcentaje de DM y algún tipo de grasa. Aunque sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el mismo sentido que lo observado en premenopáusicas entre los niveles de ingesta de grasas poliinsaturadas (cuartil 1 vs 3 y 3 vs 4) en ambos modelos (1 y 5) y entre la ingesta de grasas trans, pero sólo en el modelo 1 (nivel 1 vs 2 y 2 vs 4) perdiéndose esta significancia al ajustar por todas las variables (modelo 5).

También se evaluó la asociación del consumo de los diferentes tipos de grasas con la DM estratificando por IMC y se observó que el efecto de las grasas poliinsaturadas y trans se vio principalmente en las mujeres de estado premenopáusico, resultando las grasas poliinsaturadas estadísticamente significativas con un coeficiente de 1.53 (datos no mostrados).

Así mismo se evaluó el efecto entre las mujeres obesas versus las no obesas y, aunque las asociaciones entre grasas poliinsaturadas y trans fueron más claras en las mujeres no obesas, ninguna interacción fue estadísticamente significativa (datos no mostrados).

Por último, se analizó la sustitución de energía de grasas saturadas por grasas trans sin encontrarse alguna asociación estadísticamente significativa (datos no mostrados).

4. Discusión

En esta investigación no se encontraron las asociaciones esperadas entre consumo de grasas y la proporción de DM. Sin embargo, se observó una asociación marginal con la ingesta de ácidos grasos trans en las mujeres premenopáusicas. A diferencia de las grasas saturadas, que provienen de múltiples alimentos de origen animal, las grasas trans, provienen de alimentos procesados, por lo que este tipo de grasas son un marcador de estilo de vida muy específico y no saludable, y la gente que consume alimentos procesados tiene una serie de confusores, por consiguiente se deben tomar con cautela estos datos ya

que es posible que exista confusión residual y por ello no se puede ver el efecto. Así mismo, a pesar del gran número de investigaciones que se han llevado a cabo para estudiar esta asociación estratificando por subtipos de grasas, no se encontró alguna que evaluara esta asociación específicamente con ácidos grasos trans.^{14,20,21,40-44} Hasta no tener estudios que confirmen esta asociación no se puede decir que sí existe, por lo que hay que tomar con reserva estos resultados.

Por otra parte, los resultados en otros estudios referentes a la ingesta de grasas totales continúan siendo no concluyentes.^{14,20,40,41,42} En el presente estudio, el alto consumo de grasas totales no se encontró asociado al incremento en la proporción de la DM, sin importar el estado menopáusico. Esto es consistente con los resultados que encontraron en un ensayo aleatorizado controlado llevado a cabo por Boyd *et al.*⁴⁰ con una duración en el seguimiento de 2 años, donde estudiaron los efectos de una dieta baja en grasas y alta en carbohidratos (15% y 65% del total de kilocalorías consumidas, respectivamente), encontrándose una disminución en el tamaño del seno, área absoluta del tejido denso y proporción de tejido denso en el grupo de intervención comparándolas con el grupo control, principalmente en mujeres premenopáusicas, aunque no se encontró una reducción en el porcentaje de densidad específicamente. Sin embargo, 10 años más tarde, este mismo grupo de investigadores realizó otro estudio¹⁴ con las mismas participantes que entraron como premenopáusicas y se convirtieron en postmenopáusicas durante el seguimiento, y encontraron que no hubo diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de intervención, hallando que la menopausia redujo la densidad a una medida similar en los grupos de control y dieta baja en grasas. Por otra parte, Martin *et al.*⁴¹ en este mismo ensayo aleatorizado controlado, pero en el 2011, no encontraron evidencia de una reducción del riesgo de CaMa en las participantes con extensa DM del grupo de intervención, las cuales fueron asesoradas para llevar una dieta con las mismas características mencionadas anteriormente con un seguimiento de mínimo 7 años, máximo 10.

Por otra parte, al analizar la posible asociación entre la proporción de DM y la ingesta de grasas por tipo de ácidos grasos (saturados, poliinsaturados y monoinsaturados), solo se encontró que la DM en las premenopáusicas fue mayor en el nivel 4 de consumo de grasas poliinsaturadas respecto al nivel 1 siendo estadísticamente significativo. Aunque la p de tendencia no fue significativa, fue menor a 0.1, sugiere que podría haber alguna relación positiva entre DM y el consumo de este tipo de grasa. Nagata *et al.*⁴² en su estudio transversal realizado en mujeres japonesas examinó si el porcentaje de DM estaba positivamente asociado con la ingesta de proteína, grasas totales, grasas saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas pero no encontraron asociación alguna en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, en mujeres postmenopáusicas, encontraron una asociación positiva entre la proporción de DM y la ingesta de proteína y grasa total, específicamente grasa saturada, ajustando por covariables. Así mismo, en este mismo grupo de mujeres, encontraron una asociación inversa entre el consumo de carbohidratos y el porcentaje de DM. Al igual que en el presente estudio, llevaron a cabo un análisis tanto con el área absoluta de tejido denso como con el porcentaje de DM sin encontrar asociaciones diferentes entre estas mediciones.

Así mismo, contrario a los hallazgos de esta investigación, Knight *et al.*²⁰ observó que los cambios en la ingesta de grasa y el colesterol dietético estaban relacionados con la magnitud en la disminución del porcentaje de densidad y que los cambios en el consumo de carbohidratos, fibra y proteína no estaban relacionados significativamente con un cambio en la DM.

En los otros tipos de ácidos grasos (saturados y monoinsaturados) no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa. En este aspecto, estos resultados son inconsistentes con los encontrados por Vachon *et al.*²¹ quienes al estudiar la asociación entre el porcentaje de DM y el consumo de grasas estratificando por estado menopáusico, encontraron que el incremento de la DM está asociado con la disminución de la ingesta de grasas saturadas en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, se encontró un resultado similar al de este

estudio ya que se halló que el consumo de grasas poliinsaturadas está asociado de forma lineal con el incremento en la DM en mujeres de este mismo grupo, aunque en nuestro estudio dicha asociación significativa se perdió al ajustar por confusores. Cabe mencionar que este resultado observado fue inesperado.

En otros estudios⁴³ al indagar si existe asociación con patrones alimentarios altos en grasas y el aumento en la proporción de DM no han encontrado relación alguna. Por otra parte, un estudio⁴⁴ que exploró la asociación entre la dieta Mediterránea y la DM, se observó una asociación inversa con la DM. Es importante recordar que una de las características principales de la dieta Mediterránea es el alto consumo de aceite de oliva el cual contiene una cantidad sustancial de ácidos grasos monoinsaturados. Sin embargo, en nuestra investigación no se encontró asociación con este tipo de grasa específicamente.

Cabe mencionar, que aunque no es el objetivo del estudio, los resultados obtenidos en las mujeres postmenopáusicas respecto al mayor consumo de alcohol y la menor proporción de DM, podría deberse a un hallazgo fortuito. Sin embargo, en un estudio realizado en 2,251 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 69 años del programa noruego de tamizaje de CaMa, no encontraron asociación estadísticamente significativa entre el consumo de cualquier tipo de alcohol y la DM.⁴⁵

Así mismo, en el riesgo CaMa y dieta tampoco se ha encontrado asociación por lo que no sorprenden los resultados obtenidos en esta investigación ya que son consistentes con aquellos que arrojan los estudios longitudinales.²⁶ Posiblemente, la asociación con DM se pueda ver mejor que con el riesgo de CaMa en estudios longitudinales, debido a su efecto más temprano entre la ingesta de grasa y el desarrollo de tejido glandular. Por otra parte, aunque pudiese existir una asociación entre CaMa y la ingesta de grasa, no necesariamente se refleje su asociación con DM, ya que puede ser que el CaMa y la DM no compartan los mismos factores riesgo, sobre todo aquellos factores relacionados con el estilo de vida. Esto también se sugiere debido a que los últimos estudios sobre DM se

están dirigiendo, en mayor medida, hacia los factores genéticos, más que hacia los factores del estilo de vida.

Se estudió la asociación entre el consumo de grasas y el riesgo de CaMa por medio del aumento de la DM debido a la posibilidad biológicamente plausible explicado por cambios bioquímicos ocasionados por los componentes dietéticos, específicamente las grasas. Al haber un aumento en el sustrato para la formación de hormonas sexuales, éstas aumentarían su concentración sérica, específicamente el estradiol y estrona, ocasionando que el tejido fibroglandular de la mama aumentara debido a los receptores de estas hormonas existentes en este tejido, derivando en un crecimiento constante y a su vez esto aumenta el riesgo de daño en el ADN ocasionando una mutagénesis debido a la peroxidación de los ácidos grasos.¹⁶

Nuestro estudio tiene un número importante de fortalezas. Primera, el número de muestra es relativamente grande, lo cual permitió tener un poder estadístico del 80% para detectar estas asociaciones y también permitió que el análisis estadístico fuera estratificado por estado menopáusico. Segunda, es que una de las ventajas de estudiar DM y no CaMa es que los sujetos de estudio no están sesgados por presentar la enfermedad, por lo que no hay por qué pensar que la gente con mayor DM tiene mayores posibilidad de recordar diferente su dieta, a diferencia de los estudios de casos y controles, donde los sujetos que se saben enfermos pueden introducir un sesgo de información, por lo que en la DM, dado que nadie se sabe enfermo, no hay este sesgo y la información no es diferente entre las mujeres con mayor o menor DM. Debido a que la DM es un proxy con gran fuerza de asociación resulta ideal para estudiar riesgo de CaMa, antes de que la gente se sienta enferma y se introduzca dicho sesgo. Tercera, comparado con otros estudios, nuestra muestra tuvo una mayor proporción de mujeres en estado premenopáusico, lo cual permitió encontrar resultados interesantes. Una de las razones por las que los estudios longitudinales no han encontrado asociación es porque existe una teoría de que las dietas en edades jóvenes se relacionan con CaMa por ello, dado que las premenopáusicas están más cercanas

al momento de desarrollo de tejido glandular mamario, estas asociaciones pudiesen ser más claras en gente joven que en mayores. Por otra parte, el cambio después de la menopausia introduce demasiada variabilidad en la DM debido a los cambios hormonales, por lo que posiblemente dificulte observar alguna asociación. Cuarta, una característica de la muestra es que la población de estudio se sitúa en un país en desarrollo como es México, lo cual tiene gran importancia porque la mayoría de las investigaciones que estudian esta asociación se han llevado a cabo en poblaciones de países desarrollados. Y por último, la quinta, es que la característica de nuestra variable dependiente, la proporción de la DM, tuvo características importantes que permitió un análisis no sesgado por su distribución y se asoció con obesidad y otras características, tal como se esperaba, lo cual indica que fue medida correctamente. Por lo tanto, esto fortalece la no asociación encontrada con ingesta de grasas.

Sin embargo, hay algunas limitaciones importantes en este análisis. La primera, es que posiblemente nuestros resultados pudieran verse afectados por factores de confusión desconocidos. Segunda, como en todos los estudios de este tipo, es el error de medición de la dieta que *per se* tiene el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos lo cual puede atenuar la asociación o incluso sobreestimarla. Sin embargo, a pesar de dicho error, las participantes del estudio mantuvieron una proporción coherente entre los macronutrientes y se ajustó siempre por consumo total energía, lo cual reduce el error. Aunado a esto, el cuestionario que se utilizó fue el desarrollado por Willett *et al.*,²⁶ quienes han demostrado niveles bastante fiables y válidos del instrumento en el Estudio de Salud de las Enfermeras. Además, este cuestionario fue adaptado para población mexicana y fue previamente validado en una muestra de mujeres mexicanas con características semejantes a las de la población de este estudio.^{46,47} Tercera, fue el número de datos faltantes en las variables de ajuste, especialmente en las reproductivas. Sin embargo, se estudió un posible sesgo de selección al analizar las observaciones con datos faltantes versus las completas y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Cuarta, es que la medición de la DM fue determinada subjetivamente por medio de un radiólogo, lo cual puede

contribuir también a la varianza inexplicada. Sin embargo, en ESMaestras (estudio principal del cual derivó la presente investigación), se estudió el coeficiente de correlación intraclase en 100 mamografías entre mediciones de DM utilizando el software Mamgr versus el programa Cumulus desarrollado en la Universidad de Toronto, dando como resultado un coeficiente de correlación de 0,87.²⁴ En 108 mamografías duplicadas, el coeficiente de correlación intraobservador fue de 0.84.²² Es por ello que merece la pena realizar más estudios debido a la importancia potencial de la dieta y la posible etiología del CaMa, así como la asociación de dieta con DM.

5. Conclusión

Este resultado nulo es consistente con la literatura. El CaMa tiene una tendencia ascendente en México que parece estar asociado a esta transición nutricional, pero no parece estar asociado con la ingesta de grasa específicamente, por lo menos no por medio de la DM, aunque esto no quiere decir que la dieta no pudiera estar asociada. También se ha visto que no hay asociación entre ingesta de grasa y riesgo de CaMa, pero con obesidad sí, por lo que no debe descartarse del todo. La DM es una forma de estudiar factores de riesgo y CaMa, de ahí la importancia de continuar estudiando esta asociación y generar evidencia para que de esta forma se conozcan los factores asociados al aumento de la DM y así propiciar el fortalecimiento de los programas de prevención de CaMa en los diferentes niveles de atención a la salud.

5. Bibliografía

¹ Ferlay J, S.H., Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2 (2010) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

² Knaul, F.M., et al., [Breast cancer: a challenge for society and health systems]. Salud Pública Mex, 2009. 51 Suppl 2: p. s138-40.

- ³ Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004;6:229-239.
- ⁴ Lozano-Ascencio, R., et al., [Breast cancer trends in Latin America and the Caribbean]. *Salud Pública Mex*, 2009. 51 Suppl 2: p. s147-56.
- ⁵ Torres-Mejia, G. and A. Angeles-Llerenas, [Reproductive factors and breast cancer: principal findings in Latin America and the world]. *Salud Publica Mex*, 2009. 51 Suppl 2: p. s165-71.
- ⁶ Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: International evaluation of the evidence. *European Journal of Cancer Prevention* 2002; 11 Suppl 2:S94–S100.
- ⁷ Moorman PG, et al. Evaluation of Established Breast Cancer Risk Factors as Modifiers of BRCA1 or BRCA2: A Multi-Center Case-Only Analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 November ; 124(2): 441–451. doi:10.1007/s10549-010-0842-y.
- ⁸ Dumitrescu, R.G. and I. Cotarla, Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med*, 2005. 9(1): p. 208-21.
- ⁹ Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 2002. 360(9328): p. 187-95.
- ¹⁰ World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2007
- ¹¹ Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, Paterson AD (2005) Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 6(10):798–808
- ¹² McCormack VA, dos Santos Silva I (2006) Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a metaanalysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(6):1159–1169. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0034
- ¹³ Boyd, N.F., et al., Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(16): p. 1224-37.
- ¹⁴ Martin, L.J., et al., Effect of a low-fat, high-carbohydrate dietary intervention on change in mammographic density over menopause. *Breast Cancer Res Treat*, 2009. 113(1): p. 163-72.

- ¹⁵ Yaffe MJ (2008) Measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res* 10(3):209. doi:10.1186/bcr2102
- ¹⁶ Martin LJ, Boyd NF (2008) Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 10(1):201. doi:10.1186/bcr1831
- ¹⁷ Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE (2007) Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 99(15):1178–1187
- ¹⁸ Harvey JA, Bovbjerg VE (2004) Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology* 230(1):29–41
- ¹⁹ Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, Lockwood GA, Tritchler DL, Yaffe MJ (1995) Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 87(9):670–675
- ²⁰ Knight, J.A., et al., Macronutrient intake and change in mammographic density at menopause: results from a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999. 8(2): p. 123-8.
- ²¹ Vachon, C.M., et al., Association of diet and mammographic breast density in the Minnesota breast cancer family cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000. 9(2): p. 151-60.
- ²² Rice M.S., Bertrand K.A., Lajous M., Tamimi R.M., Torres-Mejía G., Biessy C., López-Ridaura R., Romieu I. Body size throughout the life course and mammographic density in Mexican women. *Breast Cancer Res Treat* (2013) 138:601–610
- ²³ Eberl, M.M., et al., BI-RADS classification for management of abnormal mammograms. *J Am Board Fam Med*, 2006. 19(2): p. 161-4.
- ²⁴ Torres-Mejía G, De Stavola B, Allen D.S., Pérez-Gavilán J.J., Ferreira J.M., Fentiman I.S. and Dos-Santos-Silva I. Mammographic Features and subsequent Risk of Breast Cancer: A Comparison of Qualitative and Quantitative Evaluations in the Guernsey Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5). May 2005. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-04-0717
- ²⁵ McCormack V.A. and Dos Santos Silva I. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6). June 2006

- ²⁶ Willett, W., Dietary fat and breast cancer in Nutritional Epidemiology. 2nd ed ed. 1998, New York: Oxford University Press.
- ²⁷ Hernandez-Avila, M., et al., Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. Salud Publica Mex, 1998. 40(2): p. 133-40.
- ²⁸ Pérez Lizaur AB, Palacios González B, Castro Becerra AL. Sistema Mexicano de Alimentos equivalentes. 3ª ed 2008. Fomento de Nutrición y Salud AC.
- ²⁹ U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2012. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 22. Nutrient Data Laboratory Home Page, <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/nd>
- ³⁰ Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá. Tabla de composición de alimentos para uso en América Latina. In: PAHO, INCAP, Ed. Guatemala: ICNND, 1961 pp98.
- ³¹ Morales J, Babinsky V, Bourges H, Camacho M. Tablas de composición de alimentos mexicanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, DF: Instituto Nacional de Nutrición, 1999.
- ³² Muñoz M, Chávez A, Pérez-Gil F. Tablas de valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en México. Mexico: Editorial Pax, 1996:330
- ³³ Souci S, Fachmann W, Kraut H. Food composition and nutrition tables. In: Sener HSuF, Ed. Stuttgart: Medpharm Scientific Publications: CRC Press, 2000
- ³⁴ Jennie Brand-Miller website pertaining to the glycemic index. Disponible en <http://www.glycemicindex.com>.
- ³⁵ Foster-Powell K, et al. International table of glycemic index and glycemic load values 2002. Am J Clin Nutr 2002; 76:5-56
- ³⁶ Villalpando S, et al. Grasas, dieta y salud. Tablas de composición de ácidos grasos de alimentos frecuentes en la dieta mexicana. 1ª edición. Instituto Nacional de salud Pública; México 2007.
- ³⁷ Food Composition Table from The French Information Center on Food Quality 2008. Disponible en: www.afssa.fr/TableCIQUAL/
- ³⁸ Stata Corp LP. Release 7 College Station (TX) USA: Stata Press.

- ³⁹ Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(4 Suppl):1220S-8S.
- ⁴⁰ Boyd N.F., Greenberg C., Lockwood G., Little L., Martin L., Byng J., Yaffe M. and Trichler D. Effects at Two Years of a Low-Fat, High-Carbohydrate Diet on Radiologic Features of the Breast: Results From a Randomized Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 89, No. 7, April 2, 1997.
- ⁴¹ Martin, L.J., Li Q., Melnichouk O., Greenberg C., Minkin S., Hislop G. and Boyd N.F. A Randomized Trial of Dietary Intervention for Breast Cancer Prevention. *Cancer Res*; 71(1) January 1, 2011
- ⁴² Nagata C., Matsubara T., Fujita H., Nagao Y., Shibuya C., Kashiki Y. and Shimizu H. Associations of Mammographic Density with Dietary Factors in Japanese Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(12). December 2005
- ⁴³ Tseng M., Vierkant R.A, Kushi L.H., Sellers T.A., Vachon C.M. Dietary patterns and breast density in the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Cancer Causes Control* (2008) 19:481–489
- ⁴⁴ Voevodina O., Billich C., Arand .and Nagel G. Association of Mediterranean diet, dietary supplements and alcohol consumption with breast density among women in South Germany: a cross-sectional study. Voevodina et al. *BMC Public Health* 2013, 13:203.
- ⁴⁵ Qureshi SA, Couto E, Hofvind S, Wu AH, Ursin G. Alcohol intake and mammographic density in postmenopausal Norwegian women. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Feb;131(3):993-1002. doi: 10.1007/s10549-011-1812-8. Epub 2011 Oct 13.
- ⁴⁶ Hernandez-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernandez-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex.* 1998 Mar-Apr;40(2):133-40.
- ⁴⁷ Romieu I, Parra S, Hernandez JF, Madrigal H, Willett W, Hernandez M. Questionnaire assessment of antioxidants and retinol intakes in Mexican women. *Arch Med Res.* 1999 May-Jun;30(3):224-39.