

CONSUMO DE MICRONUTRIMENTOS Y MORTALIDAD POR CÁNCER MAMARIO EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS MEXICANAS

Marcia V. Galván-Portillo¹, Angélica Flores², Luisa Torres-Sánchez¹; Raúl Ulises Hernández¹; Lizbeth López-Carrillo¹

¹ Instituto Nacional de Salud Pública

² Mount Sinai School of Medicine International Exchange Program

ABSTRACT

In Mexico, Breast Cancer (BC) presents a geographic distribution characterized by high mortality rates in the north of the country compared with the south, which could be related to the different eating patterns that contrast in these regions. The objective of this study was to explore the association between the consumption of specific micronutrients and the rates of BC at a national level. An ecological evaluation was conducted for the BC mortality rates of women beginning at age 15 until age 49, in relation to the consumption of dietary nutrients and minerals considering selected reproductive characteristics. The primary sources of data: INEGI (2004), CONAPO (2004), National Nutrition Survey (ENN 1999) and National Reproductive Survey (ENSAR 2003). The mortality rates were adjusted using a direct age adjustment method, utilizing standard population national distribution reported by CONAPO in 2004. Through Student's *t* tests and multiple linear regression models, it was estimated the raw and adjusted association between the consumption of nutrients and mortality BC. A significant reduction in BC mortality rates was observed in relation to fiber ($\beta = -0.13$, IC 95% CI -0.27 -0.00 *p* for trend=0.044) and magnesium intake ($\beta = -0.013$, IC 95% -0.02 -0.00, *p* for trend *p*=0.016) adjusted respectively by lactation. Taking into consideration the limitations of ecological studies, these results suggest that differences in the dietary patterns deserve greater attention in the search of programs for the prevention and control of BC.

Key words: Micronutrients, Breast Cancer Mortality, Premenopausal Women, Mexico.

Correspondencia:

Lizbeth López-Carrillo

Av. Universidad No. 655

Col. Sta. María Ahuacatlán, C.P. 62508 Cuernavaca, Morelos, México.

Tel: (52-777) 329-30-00 Ext. 2501

Fax: (52-777) 311-23-38

e-Mail: lizbeth@correo.insp.mx.

RESUMEN

EN MÉXICO, EL CÁNCER DE MAMA (CaMa) presenta una distribución geográfica caracterizada por altas tasas de mortalidad en el Norte del país en comparación con el Sur, las cuales podrían estar relacionadas con los diferentes patrones alimenticios que contrastan en dichas regiones. El objetivo de este estudio fue explorar la asociación entre el consumo de nutrientes específicos y las tasas de mortalidad por CaMa a nivel nacional. Se realizó una evaluación ecológica de las tasas de mortalidad por CaMa en mujeres de 15 a 49 años de edad, en relación al consumo dietético de nutrientes y minerales considerando características reproductivas seleccionadas. Las fuentes de información respectivas fueron: INEGI (2004) y CONAPO (2004), la Encuesta Nacional de Nutrición (ENN 1999) y la Encuesta Nacional de Salud Reproductiva (ENSAR 2003). Las tasas de mortalidad se ajustaron por el método directo, utilizando como población estándar la distribución nacional reportada por el CONAPO en 2004. Por medio de pruebas *t* de Student y modelos de regresión lineal múltiple, se estimó la asociación cruda y ajustada entre el consumo de nutrientes y la mortalidad por CaMa. Se observó una reducción estadísticamente significativa en las tasas de mortalidad por CaMa en relación al consumo de fibra ($\beta = -0.13$, IC 95% CI -0.27 -0.00 *p* de tendencia=0.044) y magnesio ($\beta = -0.013$, IC 95% -0.02 -0.00, *p* de tendencia *p*=0.016) ajustando por lactancia respectivamente. Considerando las limitaciones de los estudios ecológicos, estos resultados sugieren que las diferencias en los patrones alimenticios merecen mayor atención en la búsqueda de programas para la prevención y control del CaMa.

Palabras clave: micronutrientes, mortalidad por cáncer mamario, mujeres premenopáusicas, México.

INTRODUCCIÓN •

En México, la mortalidad por Cáncer de Mama (CaMa) y los patrones dietéticos presentan una extensa variabilidad geográfica. En relación con el CaMa, las tasas de mortalidad varían entre 3.5 y 13.4 por 100,000 habitantes (1) las cuales, se concentran de manera diferencial entre el Norte y el Sur del país. Asimismo, el patrón dietético es contrastante en ambas regiones, y se caracteriza por un alto consumo de grasa de tipo animal y alcohol aunado a un bajo consumo de frutas y verduras en los estados del Norte comparados con los del Sur. (2,3).

Además del efecto protector de la lactancia (4, 5), el consumo de cebolla (6) de grasas poliinsaturadas y vitamina E (7) así como de fitoestrógenos específicos (lignanos y flavonoides) (8) están inversamente relacionados con el riesgo de CaMa en mujeres residentes en la ciudad de México y no se cuenta con información al respecto en otras zonas del país.

Si bien, a nivel internacional, se han identificado algunas características reproductivas (nuliparidad, no lactancia, menarca temprana, menopausia tardía etc.) y genéticas (BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, LKB1/STK11, CDH1, CHEK2, TGFβ1, CASP8 y ATM) (9) asociadas a la incidencia del CaMa, éstas se encuentran presentes en alrededor del 40% de las pacientes (10,11) por lo que la búsqueda de otros factores de riesgo de CaMa potencialmente modificables es prioritaria.

El objetivo de este estudio fue explorar la asociación entre el consumo de micronutrientos específicos y las tasas de mortalidad por CaMa a nivel nacional.

METODOLOGÍA •

Se realizó una evaluación ecológica de las tasas de mortalidad por CaMa en mujeres de 15 a 49 años de edad, en relación al consumo dietético de micronutrientos considerando características reproductivas potencialmente asociadas con dicho tumor. Se

seleccionó este grupo de edad ya que no se contaba con información dietética y reproductiva a nivel nacional para mujeres postmenopáusicas.

TASAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER MAMARIO •

Se estimaron las tasas de mortalidad por CaMa en mujeres de 15 a 49 años de edad, dividiendo el número de defunciones causadas por dicho tumor en ese grupo de edad, registradas por entidad federativa (12), entre la población femenina proyectada a la mitad del 2004 (13). Dichas tasas se ajustaron mediante el método directo (14) utilizando como población de referencia la distribución etárea quinquenal de mujeres entre 14 y 49 años de edad en ese mismo año.

INFORMACIÓN DIETÉTICA Y REPRODUCTIVA •

La información sobre dieta y las características reproductivas en mujeres entre 14-49 años de edad, por entidad federativa, durante el 2004, se obtuvieron de la Encuesta Nacional de Nutrición (2) y de la Encuesta Nacional de Salud Reproductiva (15) respectivamente.

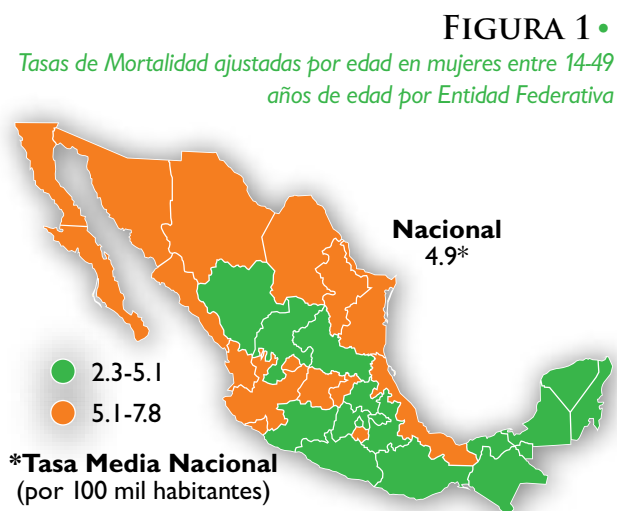
ANÁLISIS ESTADÍSTICO •

De acuerdo a la mediana de la distribución observada en las tasas de mortalidad por CaMa a nivel nacional, los estados del país fueron agrupados en alto riesgo (Sonora, Querétaro, Veracruz, Nuevo León, Guanajuato, Baja California, Coahuila, Chihuahua, Morelos, Colima, Jalisco, Nayarit, Sinaloa, Aguascalientes, Tamaulipas y Baja California Sur) y bajo riesgo (Quintana Roo, Chiapas, Durango, Sn Luis Potosí, Tlaxcala, Zacatecas, Guerrero, Tabasco, Puebla, Yucatán, Michoacán, Oaxaca, Edo de Mex, DF, Hidalgo y Campeche) de CaMa, para posteriormente comparar las características reproductivas y dietéticas en estas zonas, por medio de la prueba de T de student.

La asociación entre los micronutrientos de interés con la mortalidad por CaMa cruda y ajustada por lactancia respectivamente se estimó con modelos de regresión lineal múltiple con el paquete estadístico STATA 9.0 (Stata Corporation)

RESULTADOS

En la *Figura 1* se muestra la distribución de los estados de las zonas de alta y baja mortalidad por CaMa. La alta mortalidad se concentró en el Norte del país y abarcó algunos estados del Golfo y del Pacífico.



CUADRO 1 •
Características reproductivas e ingestión dietética de nutrimentos seleccionados según zonas de riesgo de morir por CaMa

Variables	Bajo riesgo (media + DS)	Alto riesgo (media + DS)	Valor de p*
Tasas de mortalidad	3.8 ± 0.8	6.0 ± 0.8	0.000
Menarca (años)	12.6 + 0.3	12.6 + 0.2	0.918
Paridad (num. de hijos)	3.0 + 0.5	2.8 + 0.2	0.164
Lactancia (meses)	5.1 + 0.9	4.6 + 0.7	0.167
Energía (Kcal/día)	1610.3 + 158.9	1528.1 + 138.4	0.132
Proteína (g/día)	53.6 ± 5.2	51.4 ± 6.1	0.286
Grasa (g/día)	53.5 ± 9.9	57.1 ± 7.5	0.268
Hidratos de Carbono (g/día)	235.5 ± 23.8	208.6 ± 21.2	0.002
Fibra (g/día)	22.3 + 3.5	19.7 + 3.2	0.036
Magnesio (mg/día)	315.2 + 7.9	272.5 + 33.5	0.002
Calcio (mg/día)	783.4 + 77.6	705.8 + 120.4	0.038

*prueba de ANOVA

FIGURA 2 •
Comparación de las tasas de mortalidad por CaMa observadas vs. Consumo promedio de hidratos de carbono

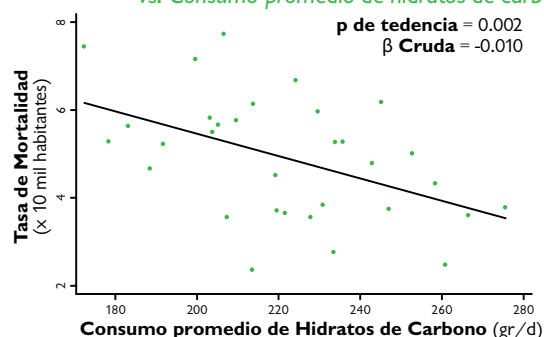


FIGURA 3 •
Comparación de las tasas de mortalidad por CaMa observadas vs. Consumo promedio de fibra

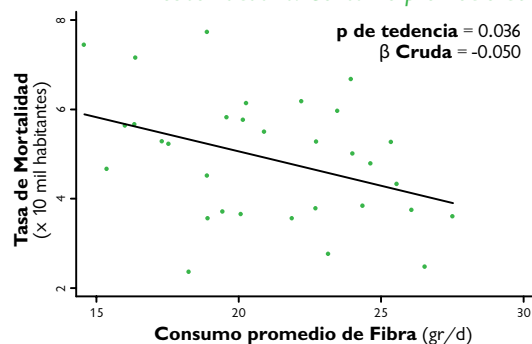


FIGURA 4 •
Comparación de las tasas de mortalidad por CaMa observadas vs. Consumo promedio de magnesio

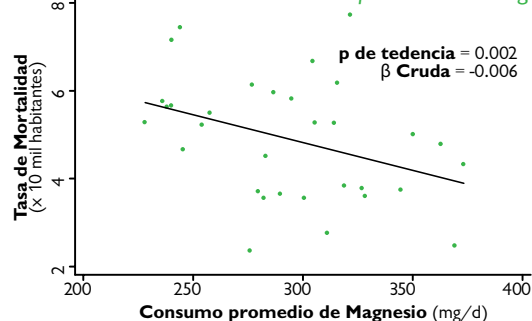
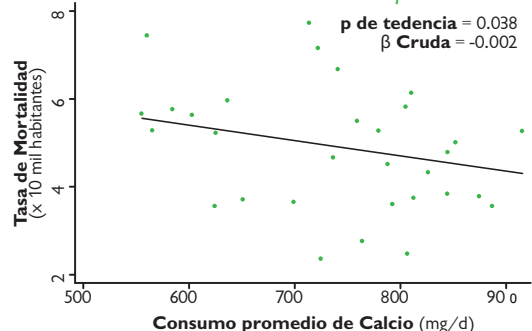


FIGURA 5 •
Comparación de las tasas de mortalidad por CaMa observadas vs. Consumo promedio de calcio



CUADRO 2 •

Modelos de regresión lineal ajustados para el consumo promedio de nutrimentos seleccionados y el riesgo de morir por CaMa en México

Nutrimentos	β^*	IC 95%		Valor de p	R ²
Fibra	-0.13	-0.27	-0.00	0.044	0.1868
Magnesio	-0.013	-0.02	-0.00	0.016	0.2382

* ajustado por lactancia

Las variables reproductivas seleccionadas no resultaron significativamente distintas en las zonas de comparación, en contraste se observó un consumo significativamente mayor de hidratos de carbono, fibra, magnesio y calcio en los estados de bajo riesgo comparados con los de alto riesgo de CaMa (Cuadro 1). Los modelos crudos de los nutrimentos mencionados y las tasas de mortalidad por CaMa, se presentan gráficamente en las Figuras 2 a la 5. Al ajustar por lactancia sólo se mantuvo el efecto protector del consumo de magnesio ($\beta=-0.013$, IC 95% -0.02 -0.00, p de tendencia = 0.016) y de fibra ($\beta=-0.013$, IC 95% -0.27 -0.00, p de tendencia = 0.044) que se muestran en el Cuadro 2.

DISCUSIÓN •

Los hallazgos de este estudio sugieren que el consumo elevado de fibra y magnesio podría estar asociado con una reducción significativa en las tasas de mortalidad por CaMa en mujeres premenopáusicas en México. Estos resultados deben ser interpretados conservadoramente ya que provienen de una evaluación de datos agregados que no permiten evaluar las condiciones de riesgo específicas a nivel individual, tanto de los factores de riesgo como las covariables de interés, por lo que son útiles principalmente para generar hipótesis.

El efecto protector del consumo de fibra en el riesgo de CaMa ha sido evaluado en varios estudios epidemiológicos, una consistente disminución del riesgo de CaMa asociado a un consumo elevado de fibra ha sido reportada en estudios de casos y controles (16-21) y un meta-análisis que incluyó 12 estudios de casos y controles (22). Sin embargo, este efecto protector no ha podido ser confirmado mediante estudios prospectivos (23). No

obstante, existe evidencia experimental respecto a la reducción de la exposición a los estrógenos circulantes como consecuencia de una dieta alta en fibra (24-27), así mismo en un ensayo clínico, Rock y col (28) reportaron menores niveles de estrógenos circulantes en aquellas mujeres que llevaron una dieta alta en fibra en comparación con aquellas cuyo contenido de fibra en la dieta era el usual. El mecanismo biológico por el que la fibra dietética ejerce su efecto protector en el CaMa, se fundamenta potencialmente en que esta atrapa los estrógenos conjugados en el intestino delgado, facilitando su tránsito a través del mismo e interfiriendo en la absorción de estos compuestos, y aumentando así la excreción fecal de dichos estrógenos (29-32); también se sabe que la fibra inhibe la actividad de algunas enzimas pancreáticas que participan en la digestión y re-absorción de los estrógenos (Ej. Beta- glucuronidasa) (33). No obstante la evidencia biológica respecto al papel protector de la fibra sobre el CaMa, los resultados de los estudios epidemiológicos a la fecha son inconsistentes. Si bien la mayoría de los estudios antes mencionados se refieren a la incidencia de CaMa, sólo un artículo ha evaluado el efecto del consumo de alimentos fuentes de fibra en la mortalidad por CaMa, y se encontró, una disminución asociada a la ingestión elevada de fibra procedente de cereal (34), y nuestros resultados concuerdan con este hallazgo.

Por su parte el magnesio es el segundo elemento más abundante a nivel celular y se encuentra involucrado en la mayoría de las vías metabólicas (35). Se requiere para mantener la estructura celular ya que interviene en la activación e inhibición de enzimas importantes en la modulación de la proliferación celular, así como la progresión y diferenciación. Con respecto a la estabilidad genómica, el magnesio interviene en la replicación el ADN y síntesis de proteínas, el balance oxidativo de la célula y diversos procesos de regulación y apoptosis (35). En estudios epidemiológicos, el consumo de magnesio se ha asociado a un decremento en el riesgo de cáncer de colon (36), cáncer colorectal (37) y próstata (38). Con respecto

al CaMa, la información es escasa. Koksoy y col (39) en un estudio de casos y controles no encontraron una diferencia significativa en los niveles promedio de magnesio en plasma y células rojas entre los casos y los controles. Por su lado, Yang y col (40) en un estudio ecológico reportaron una disminución en el riesgo de CaMa asociado al consumo elevado de magnesio en agua (RR=0.84 IC 95% 0.73-0.95). Nuestros resultados apoyan la existencia de un efecto protector del CaMa asociado a un consumo elevado de magnesio.

Con respecto a la evidencia epidemiológica sobre la asociación de la ingesta de calcio y/o vitamina D en el riesgo de CaMa, los resultados aún son inconsistentes (41). Si embargo, los hallazgos de un estudio reciente sugieren que la ingesta elevada de calcio y vitamina D podría estar asociada con una disminución en el riesgo de desarrollar CaMa entre mujeres premenopáusicas (42), por lo anterior el consumo de calcio requiere mayor atención para dilucidar el efecto potencial protector que la evidencia científica sugiere hasta el momento.

Considerando las limitaciones de los estudios ecológicos (datos agregados, falta de información sobre confusores potenciales como índice de masa corporal, consumo de alcohol, etc.) estos resultados sugieren que las diferencias en los patrones alimenticios merecen mayor atención en la búsqueda de programas para la prevención y control del CaMa.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el financiamiento parcial otorgado por la Escuela de Medicina de Mount Sinai, Programa Internacional de Intercambio (MD 001452). Así mismo, agradecemos a la Dra. Ana Burguete por el apoyo logístico.

REFERENCIAS

1. Registro histopatológico de neoplasias malignas 2002 (RHNM). SSA •
2. Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, González de Cossío T, Hernández Prado

B, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2001. Encuesta Nacional de Nutrición 1999 •

3. Barquera S, Hotz C, Rivera J, Tolentino L, Espinoza J, Campos I and Shamah T. Food consumption, food expenditure, anthropometric status and nutrition related diseases in Mexico. In: Kennedy G, Nantel G, et al (eds). Double burden of malnutrition in developing countries. Food and Agricultural Organization (FAO) / United Nations, Rome 2006:161-204 •

4. Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E, Weber J & Dewailly E. Breast Cancer, Lactation History, and Serum Organochlorines. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 363-370 •

5. López-Carrillo L, Bravo-Alvarado J, Poblano-Verastegui O, & Ortega Altamirano D. Reproductive Determinants of Breast Cancer in Mexican Women. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997; 837: 537-549 •

6. Torres-Sánchez L, López-Carrillo L, López-Cervantes M, Rueda-Neria C, Wolff MS. Food sources of phytoestrogens and breast cancer risk in Mexican women. *Nutr Cancer*. 2000; 37: 134-139 •

7. Pastor Bonilla-Fernández, Malaquías López-Cervantes, Luisa E. Torres-Sánchez, Guillermo Tortolero-Luna, and Lizbeth López-Carrillo. Nutritional Factors and Breast Cancer in Mexico. *Nutrition and Cancer*. 2003; 45: 148-155 •

8. Torres-Sanchez L, Galvan-Portillo M, Wolff M, Lopez-Carrillo L. Dietary consumption of phytochemicals and breast cancer risk in Mexican women. In revision •

9. Oldenburg RA, Meijers-Heijboer H, Cornelisse CJ, Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 63: 125-149 •

10. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87: 1681-1685 •

11. Wiseman R. Breast cancer: critical data analysis concludes that estrogens are not the cause; however lifestyle changes can alter risk rapidly. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57: 766-772 •

12. Base de datos de defunciones Instituto Nacional de Estadística en Geografía e Informática 2004 (INEGI)/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. INEGI 2004 •

- 13.** CONAPO2002. Proyecciones de la Población de México, 2000-2050 •
- 14.** La estandarización: Un método epidemiológico clásico para la comparación de tasas. *Boletín Epidemiológico/OPS* 2002; 23: 9-12.
- 15.** Encuesta Nacional de salud Reproductiva 2003 •
- 16.** Baghurst PA, Rohan TE. High-fiber diets and reduced risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1994; 56: 173-176 •
- 17.** LaVecchia C, Ferraroni M, Franceschi S, Mezzetti M, Decarli A, et.al. Fibers and breast cancer risk. *Nutr Cancer* 1997; 28: 264-269 •
- 18.** Van 't Veer P, Kolc CM, Verhoef P, et.al. Dietary fiber, beta-carotene and breast cancer: results from a case-control study. *Int J Cancer* 1990; 45: 8258-8228 •
- 19.** Van 't Veer P, van Leer EM, Rietdijk A, et.al. Combination of dietary factors in relation to breast cancer occurrence. *Int J Cancer* 1991; 47: 649-653 •
- 20.** De Stefani E, Correa P, Ronco A, Mendilaharsu M, Guidobono M, et.al. Dietary fiber and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1997; 28:14-19 •
- 21.** Challier B, Perarnau JM, Viel JF. Garlic, onion and cereal fiber as protective factors for breast cancer: a French case-control study. *Eur J Epidemiol.* 1998;14: 737-747 •
- 22.** Howe G, Hirohata T, Hislop G, Iscovich J, et.al. Dietary Factors and Risk of Breast Cancer: Combined Analysis of 12 Case-Control Studies. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 561-569 •
- 23.** Hanf V & Gonder U. Nutrition and primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer risk. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 139-149 •
- 24.** Bagga D, Ashley JM, Geoffrey SP, Wang HJ, et.al. Effects of a very low fat, high fiber diet on serum hormones and menstrual function. Implications for breast cancer prevention. *Cancer* 1995; 1995; 76: 2491-2496 •
- 25.** Woods MN, Baarnett JB, Spiegelman D, Trail N, et.al. Hormone levels during dietary changes in premenopausal African-American women. *JNCI* 1996; 88:1369-1374 •
- 26.** Rose DP, Goldman M, Connolly JM, Strong LE. High-fiber diets reduce serum estrogen concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 520-525 •
- 27.** Forman M. Changes in dietary fat and fiber and serum hormone concentrations: nutritional strategies for breast cancer prevention over the life course. *J Nutr* 2007; 137: 170s-174s •
- 28.** Rock C, Flatt Sh, Thomson C, Stefanick M, et.al. Effects of a high-fiber diet intervention on serum concentrations of reproductive steroid hormones in women with history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2379-2387 •
- 29.** Goldin B, Adlercreutz H, Dwyer J, Swenson L, Warram J, and Gorbach Sh. Effect of Diet on Excretion of Estrogens in Pre and Postmenopausal Women. *Cancer Research* 1981; 41: 3771-3773 •
- 30.** Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Warram JH, Dwyer JT, Swenson L, Woods MN. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1542-1547 •
- 31.** Key T, Allen N, Spencer E & Travis R. Nutrition and breast cancer. *The Breast* 2003; 12: 412-416 •
- 32.** Duncan A. The role of nutrition in the prevention of breast cancer. *Nutr Breast Cancer* 2004; 15: 119-135 •
- 33.** Lampe JW, Li SS, Potter JD, King IB. Serum beta-glucuronidase activity is inversely associated with plant-food intakes in humans. *J Nutr.* 2002; 132: 1341-1344 •
- 34.** Caygill CP, Charlett A, Hill MJ Relationship between the intake of high-fiber foods and energy and the risk of cancer of the large bowel and breast.. *Eur J Cancer Prev.* 1998; 7 Suppl 2: S11-17 •
- 35.** Hartwig A. Review: Role of magnesium in genomic stability. *Mutation Research.* 2001; 475: 113-121 •
- 36.** Folsom A, Hong Ch. Magnesium intake and reduced risk of colon cancer in a prospective study off women. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 232-235 •
- 37.** Larsson s, Bergkvist L & Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA* 2005; 293: 86-89 •
- 38.** Yang CY, Chiu HF, Tsai SS, Cheng MF, et.al. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from prostate cancer. *J. Toxicol Environ Health A* 2000; 60: 17-26 •
- 39.** Koksoy C, Kavas G, Akcil E, Kocaturk P, et.al. Trace elements and superoxide dismutase in benign and malignant breast disease *Breast Can Research Treat* 1997; 45: 1-6 •
- 40.** Yang CY, Chiu HF, Cheng MF, Hsu T. et.al. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from breast cancer. *J. Toxicol Environ Health A* 2000; 60: 231-241 •
- 41.** Cui Y & Rohan T. Vitamin D, Calcium, and Breast Cancer Risk: A Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1427-1437 •
- 42.** Lin J, Manson J, Lee I, Cook N, Buring J, Zhang Sh. Intakes of Calcium and Vitamin D and Breast Cancer Risk in Women. *V Arch Intern Med.* 2007; 167: 1050-1059 •