

oncóTRAD

# ESQUEMA PARA ENTENDER

la alimentación, la actividad física, el peso corporal y el riesgo de cáncer.

Edward Giovannucci



**35%**  
CÁNCER

**OBESIDAD  
INACTIVIDAD FÍSICA  
MALA ALIMENTACIÓN**



# ESQUEMA PARA ENTENDER LA ALIMENTACIÓN, LA ACTIVIDAD FÍSICA, EL PESO CORPORAL Y EL RIESGO DE CÁNCER.

Recibido. 15 de septiembre de 2017

Aceptado. 26 de octubre de 2017

Publicación en línea. 9 de noviembre de 2017

© Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2017

En 1981, Doll y Peto atribuyeron aproximadamente un 35% de los casos de cáncer en los Estados Unidos a la alimentación y nutrición [1]. Todavía se cree que esta cifra sigue siendo la misma [2]. Sin embargo, han surgido algunos problemas para determinar las causas exactas [3], especialmente tras muchos ensayos aleatorios decepcionantes que se centraban en un único factor como la grasa, el ácido fólico, los betacarotenos y la vitamina E. No obstante, un 35% es un porcentaje alto y aparentemente podría tener una explicación más evidente. Algunos nutrientes en concreto son determinantes para algunos cánceres específicos. Por ejemplo, los carotenoides podrían proteger contra el cáncer de mama con receptores de estrógeno negativos y el calcio contra el cáncer de colon [4, 5]. Según hallazgos recientes, una alimentación adecuada desde los primeros años de vida resultaría determinante [6]. Es posible que no se hayan tenido en cuenta estos factores en los múltiples estudios que han analizado la ingesta en personas de mediana edad y mayores. Aun así, parece poco probable que un único o varios nutrientes pu-

dieran justificar este alto porcentaje del 35%. En las últimas décadas, la obesidad y la inactividad física se han convertido en factores de riesgo para varios tipos de cáncer, especialmente del sistema digestivo y de los órganos reproductivos femeninos. [7-9]. En este breve artículo, propongo una estrategia integradora para describir cómo la alimentación, la actividad física y el peso corporal, de manera interactiva, podrían contribuir al riesgo de cáncer. En la figura 1 se muestra cómo la «triada» de hábitos alimentarios, actividad física y peso corporal afecta a varias hormonas y a la inflamación. La base biológica que relaciona las hormonas y la inflamación con el riesgo de cáncer es amplia. Por ejemplo, es probable que el estrógeno sea un factor de riesgo de cáncer de mama y de endometrio [10]. La insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1) son las hormonas sistémicas principales que activan las vías de señalización PI3K/Akt y Ras-MAPK, que estimulan la mitosis e impiden la apoptosis en muchos tejidos [11]. Se ha asociado la insulina con el cáncer de colon, de páncreas y de endometrio y entre



la IGF1 y el cáncer de colon y de próstata [12, 16]. Sin lugar a duda, la inflamación es importante en los tejidos, aunque la importancia de la inflamación sistémica relacionada con la obesidad en el riesgo de cáncer no está tan clara. Además de la insulina, el estrógeno y la IGF1, entre las hormonas relacionadas con la nutrición que tienen una posible relación con algunos tipos de cáncer se encuentran la leptina, la adiponectina, la proteína fijadora de IGF1 y la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Estos factores tienen una relación biológica (Fig. 1). Por ejemplo, la inflamación sistémica aumenta la resistencia a la insulina y la insulina podría afectar al eje IGF al reducir las proteínas fijadoras de IGF y la exposición del estrógeno al reducir los niveles de SHBG. Es posible que también se produzca una interacción en los tejidos. Por ejemplo, en las células neoplásicas que liberan el recep-

tor de insulina tipo A (IR-A), tanto la insulina como la IGF1 pueden estimular los receptores híbridos de IR-A y de IGF1/IR-A [11], y los niveles altos de insulina y de IGF1 podrían ser suficientes para aumentar el riesgo de cáncer de colon [17].

Las complejas interacciones biológicas y estadísticas entre esta cantidad de hormonas podrían frenar a quienes intentan asignar un solo mediador causal a una exposición compleja como la obesidad. Por ejemplo, la obesidad (sin incluir a las mujeres premenopáusicas) aumenta los niveles de estrógeno, de leptina y de insulina, lo que disminuirá la SHBG (al aumentar el estrógeno libre) y la proteína fijadora de IGF1 (al aumentar el IGF1). En el tejido mamario, la actividad de la aromataasa, que produce estrógeno, se asocia a varios marcadores de la disfunción inflamatoria y metabólica [18].

**Fig. 1.** Esquema propuesto que relaciona la alimentación, la actividad física y el peso corporal con las hormonas, la inflamación y el aumento de riesgo de cáncer.





La adiponectina, un sensibilizante de la insulina, disminuye. Aún no se sabe con certeza qué hormona es más importante para el riesgo de cáncer. Por ejemplo, el estrógeno es un claro factor causante que relaciona la obesidad con el riesgo de cáncer de endometrio, pero los estudios de aleatorización mendeliana indican que la insulina es otro factor causante [19]. Sin embargo, la clave es que la obesidad aumenta todos estos niveles de manera que se aumenta el riesgo de cáncer y es razonable afirmar que el efecto de la alimentación y del estilo de vida a través de los niveles hormonales tiene un efecto equivalente en el riesgo de cáncer.

Aunque los factores hormonales interactúan claramente entre ellos, podemos simplificar nuestro análisis de la alimentación y la nutrición empezando por considerar cada hormona de manera individual. En esta observación, se tomará la insulina como ejemplo. Es probable que la insulina sea un marcador de los factores causales de varios tipos de cáncer. Los hábitos alimentarios pueden afectar a la resistencia y secreción de insulina de, al menos, tres maneras. Primero, la alimentación podría afectar a la secreción de insulina gravemente a través de su efecto glucémico (por ejemplo, velocidad de exposición de la absorción de la glucosa). Segundo, los componentes de la alimentación podrían afectar a la resistencia a la glucosa preexistente, que constituye el principal factor determinante de la exposición crónica de insulina. Los factores relacionados con la resistencia de insulina no están incorporados en el índice glucémico o en el índice glucémico formulado recientemente [20]. Algunos ejemplos serían la proteína (por ejemplo, aminoácidos de cadena ramificada), la proporción de grasas poliinsaturadas y grasas saturadas, café y alcohol [21-24]. Tercero, los hábitos alimentarios podrían contribuir directamente a la obesidad, el principal factor determinante de la resistencia a la insulina.

Debido a que los efectos de los hábitos alimentarios en la exposición a la insulina son complejos, la determinación de manera empí-

rica de los factores alimentarios que influyen en los niveles de insulina en una población sería una posible solución. Por ejemplo, en los estudios Nurses' Health Study I, II y Health Professionals Follow-Up Study que utiliza el péptido C como biomarcador de la resistencia/secreción de insulina, los grupos de alimentos se identificaron de manera empírica por regresión lineal paso a paso para determinar cómo habrían predicho este biomarcador. Según los coeficientes beta, se calcula el potencial de insulinemia de la alimentación para cada individuo del cohorte en función de la ingesta de alimentos. Los principales resultados cualitativos se presentan en la (Tabla. 1) (para los resultados cuantitativos consulte el artículo original). Como se muestra en la (Tabla. 1), los resultados coinciden en gran parte con las expectativas. Las dietas ricas en alimentos de origen animal, almidones y azúcares refinados, aunque bajas en cereales integrales, frutas enteras y verduras de hoja verde suelen ser hiperinsulinémicos. Entre las bebidas, el café y el alcohol moderado tienen un bajo potencial insulinémico y las bebidas azucaradas tienen un alto potencial insulinémico.

Los enfoques empíricos que incluyen otros biomarcadores, como la inflamación y el índice triglicéridos y colesterol HDL (TG/HDL) (un sustituto de la resistencia a la insulina), indican que existe un solapamiento importante de los alimentos que se asocian a un potencial insulinémico. (Tabla. 1) [25,26]. Este resultado no nos sorprende, ya que la inflamación aumenta la resistencia a la insulina (para la cual el índice TG/HDL es un sustituto), que finalmente aumenta la secreción de la insulina (péptido-C). Las relaciones entre estos patrones (por ejemplo, el potencial inflamatorio e insulinémico de la alimentación) oscilan entre 0,5 y 0,6. Sin embargo, existen diferencias interesantes. Por ejemplo, los productos animales, aparte de las carnes rojas y procesadas, se asocian más al péptido-C que al índice TG/HDL o la inflamación. La única excepción inversa que se observó fue en el caso de los zumos de fruta, con



una relación positiva con el índice TG/HDL y una relación inversa con el potencial inflamatorio. Esta diferencia podría deberse a los azúcares (insulinémicos) y a las sustancias fitoquímicas antiinflamatorias. Con respecto al péptido-C, los hábitos extremos en el es-

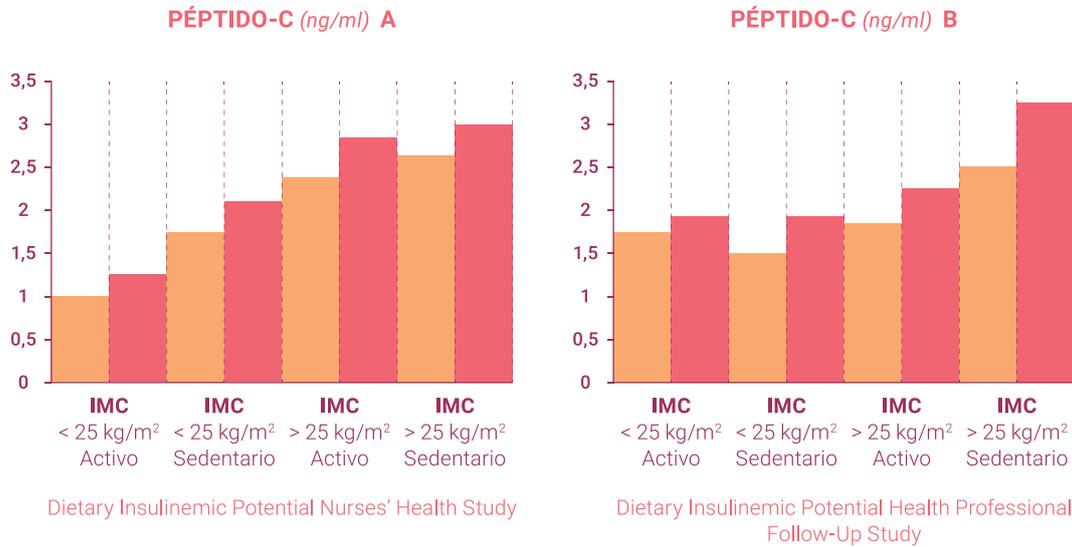
tilo de vida (por ejemplo, alto peso corporal, sedentarismo, mala alimentación frente a un bajo peso corporal, actividad (física), buena alimentación) se asocian a un aumento triple o cuádruple de las diferencias en las magnitudes de los biomarcadores.

**Tabla 1.** Resumen de los alimentos con importancia estadística asociados a los modelos empíricos para predecir el péptidoC, el índice triglicéridos/colesterol HDL (TG/ HDL) y los marcadores inflamatorios en los estudios Health Professionals Follow-Up Study and Nurses' Health Study I, II.

	Péptido - C	Índice TG/HDL	Inflamación
Carnes rojas	+	+	+
Carnes procesadas	+	+	+
Pollo	+		
Pescado blanco	+	+	+
Vísceras			+
Mantequilla / Margarina	+	+	
Huevos	+		
Lácteos bajos en grasa	+		
Lácteos altos en grasa	-	-	
Sopas cremosas	+	+	
Harinas refinadas	+	+	+
Refrescos	+	+	+
Café	-	-	-
Vino	-	-	-
Cerveza / Alcohol		-	-
Cereales integrales	-		
Frutas enteras			-
Zumos de frutas	-	-	-
Verdura de hoja verde		-	-
Verdura amarilla		-	
Frutos secos			-
Pizza	+	+	+
Tomates			-
Tentempiés			



**Fig. 2.** Los efectos conjuntos del potencial insulínico de la dieta (quintiles bajo (amarillo) y alto (rojo)), la actividad física (horas MET, dicotomizados en las medianas para las cohortes) y el IMC (dicotomizado a 25 kg/m<sup>2</sup>) en el nivel de péptido-C. Detalles en la referencia [26]. (Figura de color en línea).



El símbolo «+» indica una asociación positiva y el «-», una asociación inversa. Para más detalles y resultados cuantificados, véase el apartado de bibliografía [22,23].

Aunque los resultados en la (Tabla. 1) muestran los factores independientes basados en la alimentación (que controlan el IMC) que predicen los biomarcadores, se produce un solapamiento importante entre estos factores alimentarios con la tendencia al aumento de peso. La asociación está bien fundamentada; por ejemplo, se observa un diferencial de IMC medio de 4–5 kg/m<sup>2</sup> para aquellos con el quintil más bajo en comparación con el quintil más alto del potencial insulínico de la alimentación. Además, el cambio de alimentación de muchos de los mismos factores predijo de manera prospectiva un aumento de peso en un periodo de 4 años [27]. Se observan factores alimentarios similares para predecir el peso, el aumento de peso y el aumento en la circunferencia de la cintura en los estudios sistemáticos [28]. Esta concordancia entre

los factores alimentarios que pueden provocar inflamación e hiperinsulinemia y que predicen un aumento de peso no es casualidad. Por ejemplo, los alimentos altos en calorías y bajos en fibra provocan picos rápidos de glucemia e insulinemia y producen menos saciedad, por lo que probablemente contribuyen al aumento de peso [29]. Por lo tanto, el mismo hábito alimentario que puede aumentar la exposición a la insulina independientemente del IMC también puede contribuir a la obesidad, el principal factor determinante de la resistencia a la insulina (efectos a largo plazo).

Además, el hábito alimentario interactúa con el nivel de grasa corporal y la actividad física cuando se consideran de manera conjunta. El conjunto de efectos de los hábitos alimentarios, la actividad física y el peso corporal sobre el péptido-C obtenidos a partir de los datos de referencia se muestra en la (Fig. 2). Se puede ver que el hábito alimentario representa un factor determinante relativamente más importante de los niveles de péptido-C en perso-



nas con sobrepeso y en aquellos con menos actividad física. El conjunto de efectos de los hábitos alimentarios, actividad física y grasa corporal en el péptido-C es considerable, con un aumento doble o triple de la diferencia en los extremos. Hay que tener en cuenta que los hábitos alimentarios pueden contribuir al aumento de peso y, además, una vez que se ha establecido la obesidad, el efecto insulinémico de los hábitos alimentarios puede aumentar a causa de la obesidad.

Hay que tener en cuenta algunas consideraciones con respecto al esquema de la (Fig. 1). El exceso de grasa corporal influye directamente en las hormonas; la alimentación y la actividad física pueden influir en el nivel de grasa, pero, además, influye directamente en los biomarcadores. Por ejemplo, el exceso de grasa puede influir considerablemente en los niveles de estrógeno mientras que los efectos de la alimentación y de actividad física en el estrógeno pueden estar mediados principalmente por la obesidad sin otros efectos independientes. Con respecto a la insulina, tal y como se indica en la (Fig. 2), los efectos independientes de la alimentación y la actividad física podrían ser importantes. Si un cáncer está más relacionado con el estrógeno (por ejemplo, el cáncer de mama postmenopáusicos), la grasa sería el factor principal; si un cáncer está más relacionado con la insulina (por ejemplo, el cáncer de colon), la grasa corporal, la actividad física y la alimentación deberían tener efectos independientes. Es obvio que la alimentación y la actividad física influirían en la grasa corporal, pero para un factor como el estrógeno, las principales influencias de la alimentación y de actividad física se verían mediadas por la grasa corporal y se observarían pocas asociaciones independientes. Por lo tanto, las observaciones que se han comprobado para la grasa corporal, alimentación y actividad física y un tipo específico de cáncer podrían aportar información sobre qué hormonas (u otros factores como la inflamación) son importantes para ese cáncer.

Este esquema (Fig. 1) puede aportar ideas para entender la alimentación y el cáncer. En *primer* lugar, este esquema puede ofrecer efectos realistas de la alimentación que no se tienen en cuenta en los estudios sobre factores alimentarios aislados. Por ejemplo, en la (Tabla. 1), se muestran 15 alimentos que contribuyen al péptido C. La influencia cualquier factor de forma individual es relativamente menor, pero la influencia acumulada de múltiples factores reflejados en los hábitos alimentarios, en combinación con el peso corporal y la actividad física, puede explicar el aumento doble o triple de la diferencia del nivel de péptido-C (Fig. 2). En el Nurses' Health Study, basado en un único análisis de sangre prediagnóstico, las mujeres en el tercil más alto de IGF1 o péptido-C tuvieron un riesgo de cáncer de colon 4 veces mayor que aquellas en el tercil más bajo de ambos. Así, el efecto combinado de la alimentación, actividad física y peso corporal en los biomarcadores, como el péptido-C, está bien determinado, y los biomarcadores son potentes factores de riesgo de cáncer.

En *segundo* lugar, este esquema predice los importantes efectos de la mediación y la interacción de la alimentación con el IMC y la actividad física. Por ejemplo, un alto potencial insulínico en la alimentación se asoció con un aumento de riesgo de cáncer de colon en el Nurses' Health Study, pero no fue así en las mujeres que tenían un IMC normal y realizaban actividades físicas [31]. Como se había previsto, si la insulina actúa de mediador, el efecto de la alimentación no es constante para todo el mundo, si no que aumenta a causa del alto peso corporal y el sedentarismo. En poblaciones de alto riesgo, estos factores tienden a agruparse en individuos. Este esquema concuerda con las bajas tasas de cáncer en muchas poblaciones orientales tradicionales y muy activas físicamente antes de la llegada de la occidentalización del estilo de vida, quienes probablemente tengan unos niveles bajos de insulina a pesar de una alimentación alta en hidratos de carbono [32,33].



En **tercer** lugar, este esquema podría resultar útil para entender cómo aparentemente diferentes tipos de alimentación entre las poblaciones podrían tener efectos similares en el riesgo de cáncer. Por ejemplo, Corea del Sur tiene una tasa alta de síndrome metabólico y de cáncer de colorrectal. Aunque los factores alimentarios asociados a anomalías metabólicas se solapan con los de las poblaciones occidentales, existen algunas diferencias importantes. Por ejemplo, el hábito de comer «carne y comida rápida» se asoció a un aumento de la prevalencia de grasa abdominal y de colesterol LDL pero, sorprendentemente, se asoció a la disminución de la prevalencia de colesterol HDL bajo y triglicéridos altos [34]. Una posible explicación es que se relacionaron de manera inversamente proporcional la «carne y comida rápida» con la ingesta de hidratos de carbono refinados, especialmente el arroz blanco, un factor que compite con la disfunción metabólica. Además, el consumo de fideos instantáneos se asoció de manera independiente a un aumento de la prevalencia del síndrome metabólico en las mujeres. Por lo tanto, los alimentos específicos que causan hiperinsulinemia podrían ser diferentes a los de una población occidental. Si la hiperinsulinemia (y otras anomalías relacionadas) representa el factor clave que causa un riesgo de cáncer colorrectal, el peso corporal, la actividad física y el potencial insulínico de la alimentación deberían ser factores de riesgo universales. No obstante, los factores que realmente contribuyen a una «alimentación hiperinsulinémica» podrían ser específicos para cada población.

En **cuarto** lugar, el enfoque empírico para predecir la insulina a partir de toda la alimentación ayuda a explicar algunas incoherencias evidentes que aparecen las publicaciones médicas. El índice glucémico y el insulínico, que describen el potencial glucémico e insulínico agudo de la alimentación después de una comida, respectivamente, no se han asociado de manera clara con el cáncer de colorrectal [35, 36]. Aunque los índices de glucemia y de insulina pueden ser conceptos válidos para la

glucemia y la insulinemia agudas, la exposición acumulada a la insulina puede relacionarse de manera más decisiva con la resistencia a la insulina preexistente de la persona. Como se muestra en la **(Tabla. 1)**, muchos productos de origen animal favorecen la exposición a la insulina, pero estos no se consideran en la respuesta glucémica ya que son bajos en hidratos de carbono. Además, la ingesta de alimentos altos en hidratos de carbono podría desplazar a algunos alimentos (por ejemplo, carnes rojas y procesadas) que tienen incluso un efecto más importante en la exposición crónica a la insulina. La consideración de toda la alimentación podría explicar por qué el potencial insulínico de la alimentación constituye un factor de riesgo más importante para el cáncer colorrectal, que el índice glucémico o insulínico.

**Quinto**, aunque ha habido varios enfoques de los “hábitos alimentarios completos” *a priori* o *a posteriori*, estos no han tenido una base biológica, a diferencia del estudio que presentamos. Por ejemplo, la llamada «alimentación occidental», generada mediante el análisis de componentes principales, se ha asociado constantemente al riesgo de cáncer colorrectal [37]. Resulta interesante destacar que este hábito alimenticio tiene muchos factores en común como el potencial insulínico de la alimentación y se ha usado como un sustituto de esta. Si se identifican los factores mediadores (por ejemplo, hormonas, inflamación), las asociaciones correspondientes entre la alimentación y el riesgo de cáncer deberían ser más coherentes.

En el esquema propuesto se ofrece un enfoque complementario para interpretar la alimentación, nutrición y el cáncer a los estudios reduccionistas que se centran en factores aislados, lo cual probablemente no ofrezca respuestas convincentes sin importar lo extensos que sean [3]. La combinación de influencias de los hábitos alimentarios, la actividad física y el peso corporal en los biomarcadores relevantes ofrece una base biológica realista que respalda cómo la alimentación



y la nutrición afectan al riesgo de cáncer. Es importante resaltar que las recomendaciones alimentarias para la prevención del cáncer del World Cancer Research Fund y del American Institute of Cancer Research, que se basan en el análisis de los resultados de los factores individuales principalmente en los estudios de cohorte prospectivos, coinciden en unos factores de alimentación para prevenir el cáncer muy similares a los que indican los enfoques

empíricos y que están resumidos en la **(Tabla. 1)**. Resulta interesante destacar que parte de los fundamentos de estas recomendaciones fue el impacto de la alimentación en la obesidad [28]. Esta combinación de efectos de hábitos alimentarios, actividad física y peso corporal en varias hormonas que favorecen de crecimiento y la inflamación podría explicar el 35 % de los casos de cáncer que se atribuyen a la alimentación y nutrición de los adultos.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66:1191–1308
2. Blot W, Tarone R. Doll and Peto's quantitative estimates of cancer risks: holding generally true for 35 years. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107
3. Theodoratou E, Timofeeva M, Li X, Meng X, Iannidis JPA (2017) Nature, nurture, and cancer risks: genetic and nutritional contributions to cancer. *Annu Rev Nutr* 37:293–320
4. Eliassen AH, Hendrickson SJ, Brinton LA, Buring JE, Campos H, Dai Q, Dorgan JF, Franke AA, Gao YT, Goodman MT, Hallmans G, Helzlsouer KJ, Hoffman-Bolton J, Hulten K, Sesso HD, Sowell AL, Tamimi RM, Toniolo P, Wilkens LR, Winkvist A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zheng W, Hankinson SE (2012) Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 104:1905–1916
5. Keum N, Aune D, Greenwood DC, Ju W, Giovannucci EL (2014) Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer* 135:1940–1948
6. Farvid MS, Chen WY, Michels KB, Cho E, Willett WC, Eliassen AH (2016) Fruit and vegetable consumption in adolescence and early adulthood and risk of breast cancer: population based cohort study. *BMJ* 353:i2343
7. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research (2007) Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR
8. Keum N, Bao Y, Smith-Warner SA, Orav J, Wu K, Fuchs CS, Giovannucci EL (2016) Association of physical activity by type and intensity with digestive system cancer risk. *JAMA Oncol* 2:1146–1153
9. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, Keadle SK, Arem H, Gonzales ABD, Hartge P, Adami HO, Blair CK, Borch KB, Boyd E, Check DP, Fournier A, Freedman ND, Gunter M, Johansson M, Khaw KT, Linet MS, Orsini N, Park Y, Riboli E, Robien K, Schairer C, Sesso H, Spriggs M, Dusen RV, Wolk A, Matthews CE, Patel AV (2016) Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 176:816–825
10. Brown SB, Hankinson SE (2015) Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids* 99:8–10
11. Klement RJ, Fink MK (2016) Dietary and pharmacological modification of the insulin/IGF-1 system: exploiting the full repertoire against cancer. *Oncogenesis* 5:e193
12. Hernandez AV, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Perez-Lopez FR (2015) Insulin resistance and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 51:2747–2758
13. Chen L, Li L, Wang Y, Li P, Luo L, Yang B, Wang H, Chen M (2013) Circulating C-peptide level is a predictive factor for colorectal neoplasia: evidence from the meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control* 24:1837–1847
14. Travis RC, Appleby PN, Martin RM, Holly JMP, Albanes D, Black A, Bueno-de-Mesquita HBA, Chan JM, Chen C, Chirlaque MD, Cook MB, Deschasaux M, Donovan LJ, Ferrucci L, Galan P, Giles GG, Giovannucci EL, Gunter MJ, Habel LA, Hamdy FC, Helzlsouer KJ, Hercberg S, Hoover RN, Janssen J, Kaaks R, Kubo T, Marchand LL, Metter EJ, Mikami K, Morris JK, Neal DE, Neuhouser ML, Ozasa K, Palli D, Platz EA, Pollak M, Price AJ, Roubol MJ, Schaefer C, Schenk JM, Severi G, Stampfer MJ, Stattin P, Tamakoshi A, Tangen CM, Touvier M, Wald NJ, Weiss NS, Ziegler RG, Key TJ, Allen NE (2016) A meta-analysis of individual participant data reveals an association between circulating levels of IGF-1 and prostate cancer risk. *Cancer Res* 76:2288–2300
15. Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R, Liu Y (2013) Circulation insulin-like growth factor peptides and colorectal cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep* 40:3583–3590
16. Wolpin BM, Bao Y, Qian ZR, Wu C, Kraft P, Ogino S, Stampfer MJ, Sato K, Ma J, Buring JE, Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, McTiernan A, Phillips LS, Cochrane BB, Pollak MN, Manson JE, Giovannucci EL, Fuchs CS (2013) Hyperglycemia, insulin resistance, impaired pancreatic  $\beta$ -cell function, and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 105:1027–1035



17. Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, Chan AT, Willett WC, Hollis BW, Pollak MN, Giovannucci E (2011) Interactions between plasma levels of 25-hydroxyvitamin D, insulin-like growth factor (IGF)-1 and C-peptide with risk of colorectal cancer. *PLoS ONE* 6:e28520
18. Brown KA, Iyengar NM, Zhou XK, Gucalp A, Subaramaiah K, Wang H, Giri DD, Morrow M, Falcone DJ, Wendel NK, Winston LA, Pollak M, Dierickx A, Hudis CA, Dannenberg AJ (2017) Menopause is a determinant of breast aromatase expression and its associations with BMI, inflammation, and systemic markers. *J Clin Endocrinol Metab* 102:1692–1701
19. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, Barker A, Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANESCS), Perry JR, Attia J, Dunning AM, Easton DF, Holliday E, Lotta LA, O'Mara T, McEvoy M, Pharoah PD, Scott RJ, Spurdle AB, Langenberg C, Wareham NJ, Scott RA (2015) Evidence of a causal association between insulinemia and endometrial cancer: a mendelian randomization analysis. *J Natl Cancer Inst* 107:djv178
20. Nimptsch K, Brand-Miller JC, Franz M, Sampson L, Willett WC, Giovannucci E (2011) Dietary insulin index and insulin load in relation to biomarkers of glycemic control, plasma lipids, and inflammation markers. *Am J Clin Nutr* 94:182–190
21. Schrieks IC, Heil AL, Hendriks HF, Mukamal KJ, Beulens JW (2015) The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes Care* 38:723–732
22. Imamura F, Micha R, Wu JH, Otto MCdO, Otite FO, Abioye AI, Mozaffarian D (2016) Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled feeding trials. *PLoS Med* 13:e1002087
23. Wu T, Willett WC, Hankinson SE, Giovannucci E (2005) Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U.S. women. *Diabetes Care* 28:1390–1396
24. Rietman A, Schwarz J, Tomé D, Kok FJ, Mensink M (2014) High dietary protein intake, reducing or eliciting insulin resistance? *Eur J Clin Nutr* 68:973–979
25. Tabung FK, Wang W, Fung TT, Hu FB, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Fuchs CS, Willett WC, Giovannucci EL (2016) Development and validation of empirical indices to assess the insulinaemic potential of diet and lifestyle. *Br J Nutr* 116:1–12
26. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, Chan AT, Willett WC, Giovannucci EL (2016) Development and validation of an empirical dietary inflammatory index. *J Nutr* 146:1560–1570
27. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB (2011) Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 364:2392–2404
28. Fogelholm M, Anderssen S, Gunnarsdottir I, Lahti-Koski M (2012) Dietary macronutrients and food consumption as determinants of long-term weight change in adult populations: a systematic literature review. *Food Nutr Res* 56:19103
29. Templeman NM, Skovsø S, Page MM, Lim GE, Johnson JD (2017) A causal role for hyperinsulinemia in obesity. *J Endocrinol* 232:R173–R183
30. Wei EK, Ma J, Pollak MN, Rifai N, Fuchs CS, Hankinson SE, Giovannucci E (2005) A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:850–855
31. Fung TT, Hu FB, Schulze M, Pollak M, Wu T, Fuchs CS, Giovannucci E (2012) A dietary pattern that is associated with C-peptide and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Causes Control* 23:959–965
32. McCarty MF (2004) Insulin and IGF-1 as determinants of low “Western” cancer rates in the rural third world. *Int J Epidemiol* 33:908–910
33. Giovannucci E (1995) Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 6:164–179
34. Shin HJ, Cho E, Lee HJ, Fung TT, Rimm E, Rosner B, Manson JE, Wheelan K, Hu FB (2014) Instant noodle intake and dietary patterns are associated with distinct cardiometabolic risk factors in Korea. *J Nutr* 144:1247–1255
35. Bao Y, Nimptsch K, Meyerhardt JA, Chan AT, Ng K, Michaud DS, Brand-Miller JC, Willett WC, Giovannucci E, Fuchs CS (2010) Dietary insulin load, dietary insulin index, and colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:3020–3026
36. Choi Y, Giovannucci E, Lee JE (2012) Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br J Nutr* 108:1934–1947
37. Feng YL, Shu L, Zheng PF, Zhang XY, Si CJ, Yu XL, Gao W, Zhang L (2017) Dietary patterns and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 26:201–211
38. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Willett WC (2004) Height, predictors of C-peptide and cancer risk in men. *Int J Epidemiol* 33:217–225



## CRÉDITOS

---

**oncoTRAD.** Un proyecto UCO-SOCIAL-INNOVA del IV Plan Propio GALILEO de Innovación y Transferencia, financiado por la Universidad de Córdoba incluido dentro de las acciones in/formativas de En qué te puedo ayudar?

**Dirección científica/médica:** Juan de la Haba

**Dirección y supervisión traducciones:** Ingrid Cobos Profesor Ayudante Doctor. Dpto. Ciencias Sociales Reestructurado. Universidad de Córdoba

**Traducción:** Cristina García Sánchez - Grado en Traducción e Interpretación. Universidad de Córdoba. Tutor: Ana Belén Martínez López

**Difusión:** En qué te puedo ayudar y gabinete de comunicación de la UCO

**Coordinación:** Javier Cantero

**Maquetación e ilustración:** Bée Comunicación Creativa.

