

# Patrones dietarios y riesgo de cáncer de mama: un análisis factorial de alimentos y nutrientes

Álvaro L. Ronco<sup>\*,†</sup>, Eduardo De Stéfani<sup>‡</sup>, Beatriz Mendoza<sup>§</sup>,  
Estela Abbona<sup>¶</sup>, Hugo Deneo-Pellegrini<sup>‡</sup>

Instituto de Radiología y Centro de Lucha contra el Cáncer, Centro Hospitalario Pereira Rossell.  
Montevideo, Uruguay

## Resumen

**Objetivo:** explorar los factores de riesgo dietarios en cáncer de mama (CM) mediante análisis factorial simultáneamente en alimentos y nutrientes.

**Introducción:** la dieta es considerada un factor determinante en la carcinogénesis mamaria. Comparado con un análisis epidemiológico tradicional de alimentos y nutrientes aislados, el análisis factorial genera patrones de elementos asociados, útiles también para las comparaciones internacionales.

**Material y método:** realizamos un estudio caso-control en donde 442 casos de CM y 442 controles fueron pareados por edad, residencia y estatus urbano/rural. Todas las pacientes presentaban un estatus socioeconómico bajo (bajo promedio de años de educación e ingresos). Los controles no presentaban afecciones relacionadas con tabaquismo o alcoholismo, ni habían modificado recientemente su dieta. Un análisis factorial (componentes principales) fue realizado entre controles para alimentos y nutrientes individuales sobre datos de un cuestionario alimentario de 64 ítems, ya utilizado en numerosos estudios caso-control previos.

**Resultados:** el análisis factorial hecho con alimentos retuvo los factores occidental, tradicional, frutas totales, prudente y carnes procesadas. Este análisis usando nutrientes retuvo los factores base animal, almidón/lácteos, base frutal y carotenoides. Mientras que el patrón occidental mostró un riesgo significativo aumentado de CM (OR = 2,15), el patrón prudente se asoció inversa y significativamente (OR = 0,67). En patrones de nutrientes el factor base animal se asoció directamente con CM, mientras que el factor carotenoides se asoció inversamente. Hubo diferencias de asociación según estatus menopáusico.

**Conclusiones:** el análisis factorial mostró el rol potencial de elementos dietarios a partir de alimentos y nutrientes, tanto de riesgo como protectores, en la etiología de CM.

**Palabras clave:** NEOPLASIAS DE LA MAMA  
FACTORES DE RIESGO  
CONSUMO DE ALIMENTOS  
CONDUCTA ALIMENTARIA  
EVALUACIÓN NUTRICIONAL

**Key words:** BREAST NEOPLASMS  
RISK FACTORS  
FOOD CONSUMPTION  
FEEDING BEHAVIOR  
NUTRITION EVALUATION

\* Instituto de Radiología y Centro de Lucha contra el Cáncer, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

† Departamento de Epidemiología y Método Científico, Facultad de Medicina, Instituto Universitario CLAEH. Maldonado, Uruguay.

‡ Grupo de Epidemiología, Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

§ Cátedra de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

¶ Departamento de Nutrición, Hospital de la Mujer, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: alv.ronco58@gmail.com

Recibido 23/11/15

Aprobado 5/4/16

## Introducción

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer uruguaya, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 73,1 por 100.000<sup>(1)</sup>. En comparaciones internacionales entre registros de cáncer en las Américas, Uruguay ocupa siempre un lugar entre los primeros, próximo a Estados Unidos y Canadá<sup>(2)</sup>. Las razones para estas tasas elevadas en Uruguay se estima que provienen de la combinación del patrón menstrual-reproductivo habitual observado en otras áreas de alto riesgo (menarca temprana, baja paridad, poca lactancia y edad tardía a la menopausia) con factores modificables como el estilo de vida<sup>(3)</sup>. Otros elementos ambientales y el consumo de alcohol, sospechados como factores de riesgo para este cáncer, han sido de baja prevalencia en las mujeres uruguayas.

Por otra parte, la dieta ha sido sospechada como un determinante importante de la carcinogénesis mamaria<sup>(4,5)</sup>. Los hábitos dietarios de la mujer uruguaya se caracterizan por un consumo elevado de carne roja y un bajo consumo de vegetales y frutas, según grandes estudios epidemiológicos multisitio conducidos en el país<sup>(6-8)</sup>. El enfoque tradicional (convencional), analizando individualmente alimentos o nutrientes, ha sido el más frecuente. Sin embargo, el uso del análisis factorial (AF), que permite reducir un numeroso grupo de variables en un número pequeño de factores, se ha ido tornando un enfoque frecuente para varios sitios tumorales, incluyendo CM. De acuerdo a la búsqueda bibliográfica realizada en bases de datos indexadas, numerosos estudios<sup>(9-34)</sup> han empleado AF con el fin de dilucidar la etiología de CM.

A partir de que nuestro grupo de investigación condujo cuatro estudios previos sobre CM usando AF<sup>(12,27,29,31)</sup>, decidimos aumentar el número de alimentos, eliminando la agrupación de estos. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de examinar en detalle los riesgos de CM asociados con patrones de alimentos y de nutrientes, haciendo foco en la relación entre los scores de los patrones dietarios y el riesgo de CM.

## Material y método

En el período 1996-2004 un estudio caso-control sobre factores ambientales y riesgo de CM fue realizado en Montevideo, Uruguay.

*Selección de casos.* Todos los casos de CM recién diagnosticados y confirmados microscópicamente, que tuvieron lugar en los cuatro principales hospitales de Montevideo, fueron considerados elegibles para el estudio. En total se identificaron 452 casos. De este número inicial, 10 pacientes rechazaron la entrevista, dejando

una cifra final de 442 pacientes (tasa de respuesta 97,8%). Ochenta y cuatro (19,0%) eran premenopáusicas y 358 (81,0%) eran posmenopáusicas.

*Selección de controles.* En el mismo período y en los mismos hospitales, 607 pacientes afectadas por enfermedades no neoplásicas, no relacionadas con tabaquismo ni consumo de alcohol, y sin cambios recientes en sus dietas, fueron consideradas elegibles para el estudio. De este número inicial, 15 pacientes rechazaron la entrevista, dejando un número final de 592 controles (tasa de respuesta 97,5%). Desde este pool de controles potenciales, 442 fueron pareados a los casos por frecuencia de edades (rangos etarios en grupos de diez años), residencia y estatus urbano/rural.

*Cuestionario.* A todas las pacientes, enseguida de su admisión para internación en los hospitales, se las interrogó personalmente por una encuestadora debidamente entrenada y que no conocía el objetivo específico del estudio, utilizando un cuestionario estructurado. Este incluyó secciones sobre: a) Variables sociodemográficas; b) historia completa de tabaquismo (edad de inicio, edad de cese, promedio de cigarrillos por día, tipo de tabaco y tipo de cigarrillo); c) historia completa de ingesta de alcohol; d) una sección de exposición ocupacional basada en los títulos de empleo y su duración; e) variables menstruales y reproductivas (edad a la menarca, edad a la menopausia, número de hijos vivos, edad al primer parto, edad al último parto, lactancia, abortos espontáneos, abortos inducidos, uso de hormonas exógenas, uso de anticonceptivos orales); f) peso y altura autorreferidos cinco años antes de la entrevista; g) historia familiar de cáncer en familiares de primer grado, y h) un cuestionario de frecuencia alimentaria (CFA) de 64 alimentos. El CFA es representativo de la dieta uruguaya y fue testado para reproducibilidad con buenos resultados, según las correlaciones obtenidas<sup>(12)</sup>.

*Alimentos y nutrientes.* Los siguientes alimentos se incluyeron en el AF: carne vacuna, carne ovina, pollo, pescado, panceta, chorizo, hígado, mortadela, salame, salchichón, frankfurter, jamón, carne salada (charque), queso, manteca, leche entera, huevo hervido, huevo frito, mayonesa, arroz, polenta, pasta, pan blanco, bizcochos (facturas/bollería), dulce de leche, arroz con leche, flan, mermelada, helado, torta, zanahoria, tomate, lechuga, cebolla, acelga, espinaca, papa, boniato, calabaza, repollo, coliflor, zapallito, morrón (pimiento) rojo, porotos comunes, lentejas, naranja, manzana, pera, uva, durazno, banana, higo y ensalada de frutas. Los siguientes nutrientes (o químicos relacionados) se incluyeron en el AF: proteínas, grasa saturada, grasa monoinsaturada, ácido linoleico, ácido  $\alpha$ -linolénico, colesterol, almidón, fibra die-

**Tabla 1.** Distribución de controles y casos por variables sociodemográficas y factores de riesgo seleccionados

Variable	Categorías	Casos (%)	Controles (%)	OR	IC 95 %
Edad (años)	30-39	38 (8,6)	38 (8,6)		
	40-49	67 (15,2)	67 (15,2)		
	50-59	108 (24,4)	108 (24,4)		
	60-69	109 (24,7)	109 (24,7)		
	70-79	103 (23,3)	103 (23,3)		
	80-89	17 (3,8)	17 (3,8)	No aplica	
Residencia	Montevideo	228 (51,6)	228 (51,6)		
	Interior	214 (48,4)	214 (48,4)	No aplica	
Urbano/Rural	Urbano	372 (84,2)	379 (85,7)		
	Rural	70 (15,8)	63 (14,3)	No aplica	
Años de educación	0-3	153 (34,6)	135 (30,8)	1,0	
	4-6	176 (39,8)	219 (49,5)	0,7	0,5-0,9
	7+	113 (25,6)	87 (19,7)	1,1	0,8-1,7
Ingreso (US\$)	≤149	160 (36,2)	148 (33,5)	1,0	
	150+	152 (34,4)	161 (36,4)	0,9	0,6-1,2
	Sin datos	130 (29,4)	133 (30,1)	-	
Historia familiar	No	350 (79,2)	404 (91,4)	1,0	
	Sí	92 (20,8)	38 (8,6)	2,8	1,8-4,2
BMI (Índice de masa corporal)	≤23,5	123 (27,8)	112 (25,3)	1,0	
	23,6-26,8	103 (23,3)	110 (24,9)	0,8	0,6-1,2
	26,9-30,4	115 (26,0)	110 (24,9)	0,9	0,6-1,4
	30,5+	101 (22,9)	110 (24,9)	0,8	0,6-1,2
Calorías totales	≤1,365	49 (11,1)	111 (25,1)	1,0	
	1.366-1.692	105 (23,8)	110 (24,9)	2,2	1,4-3,3
	1.693-2.112	135 (30,5)	111 (25,1)	2,7	1,8-4,2
	2.113+	153 (34,6)	110 (24,9)	3,1	2,0-4,8
Estatus menopáusico	Pre	84 (19,0)	90 (20,4)	1,0	
	Pos	358 (81,0)	352 (79,6)	1,1	0,8-1,5
Edad a la menarca	15+	42 (9,5)	71 (16,1)	1,0	
	12-14	294 (66,5)	302 (68,3)	1,6	1,1-2,5
	≤11	106 (24,0)	69 (15,6)	2,6	1,6-4,3
Paridad	Nulípara	88 (19,9)	56 (12,7)	1,0	
	1	63 (14,2)	67 (15,2)	0,6	0,4-0,9
	2	113 (25,6)	88 (19,9)	0,8	0,5-1,3
	3	70 (15,8)	74 (16,7)	0,6	0,4-0,9
	4	37 (8,4)	45 (10,2)	0,5	0,3-0,9
	5+	71 (16,1)	112 (25,3)	0,4	0,2-0,6
Lactancia (meses)	0	137 (31,0)	106 (24,0)	1,0	
	1-5	69 (15,6)	64 (14,5)	0,8	0,5-1,3
	6-12	66 (14,9)	71 (16,1)	0,7	0,5-1,1
	13-24	62 (14,0)	74 (16,7)	0,6	0,4-0,9
	25+	108 (24,4)	127 (28,7)	0,6	0,4-0,9
Nº de pacientes		442 (100)	442 (100)		

**Tabla 2.** Matriz de carga factorial para alimentos en controles<sup>(1)</sup>

<i>Alimento</i>	<i>Occidental</i> Factor 1	<i>Tradicional</i> Factor 2	<i>Frutas totales</i> Factor 3	<i>Prudente</i> Factor 4	<i>Carne procesada</i> Factor 5
Carne vacuna	<b>0,40</b>	-0,06	-0,01	0,06	0,29
Carne ovina	0,09	<b>0,49</b>	0,05	-0,15	0,01
Pollo	0,14	-0,06	-0,02	0,33	0,14
Pescado	-0,12	-0,02	-0,05	0,33	0,07
Panceta	-0,02	0,35	0,04	0,09	<b>0,61</b>
Chorizo	0,08	0,37	0,20	0,09	<b>0,62</b>
Hígado	0,29	0,35	0,18	0,07	0,05
Mortadela	0,29	0,15	-0,07	0,02	0,34
Salame	0,10	0,17	-0,05	-0,08	<b>0,65</b>
Salchichón	-0,00	0,08	0,09	-0,02	<b>0,70</b>
Frankfurter	0,29	-0,21	0,02	0,28	0,14
Jamón	-0,00	-0,08	0,29	0,14	<b>0,50</b>
Charque	0,18	<b>0,40</b>	0,05	0,04	0,07
Queso	0,34	0,03	0,24	0,31	0,26
Manteca	0,29	-0,10	0,10	0,20	<b>0,42</b>
Leche entera	-0,08	0,15	-0,13	0,02	0,09
Huevo duro	-0,09	-0,03	0,24	-0,03	0,12
Huevo frito	<b>0,42</b>	0,04	0,17	-0,02	0,22
Mayonesa	0,37	-0,19	0,04	0,26	0,21
Arroz blanco	<b>0,49</b>	0,12	-0,15	0,04	-0,06
Polenta	-0,04	0,19	-0,19	0,06	-0,10
Pasta	0,10	0,02	0,11	-0,12	0,13
Pan blanco	<b>0,63</b>	0,01	-0,02	-0,12	0,06
Bizcochos	0,24	0,22	0,29	0,07	0,25
Dulce de leche	0,23	0,06	0,09	0,19	0,01
Arroz c/leche	0,13	<b>0,57</b>	-0,04	0,05	0,13
Flan	0,20	0,32	0,07	0,07	0,13
Mermelada	0,08	0,01	-0,06	0,16	0,06
Helados	-0,04	-0,02	<b>0,43</b>	0,02	0,21
Tortas	<b>0,48</b>	0,28	0,16	0,10	0,16
Zanahoria	-0,15	0,13	-0,02	<b>0,54</b>	-0,12
Tomate	-0,07	0,22	0,07	<b>0,73</b>	-0,03
Lechuga	-0,09	0,18	0,07	<b>0,76</b>	-0,09
Cebolla	0,16	0,09	0,08	<b>0,59</b>	-0,02
Acelga	0,09	<b>0,56</b>	0,01	0,12	-0,07
Espinaca	0,03	<b>0,42</b>	0,12	0,29	0,04
Papas	<b>0,62</b>	0,12	0,10	-0,07	-0,04
Boniato	<b>0,55</b>	<b>0,40</b>	0,20	-0,18	-0,09
Zapallo	0,38	0,29	0,02	0,01	-0,10
Repollo	0,02	0,37	-0,09	0,28	0,04
Coliflor	0,09	<b>0,40</b>	0,16	0,32	0,03

*continúa en la página siguiente*

viene de la página anterior

<i>Alimento</i>	<i>Occidental</i> Factor 1	<i>Tradicional</i> Factor 2	<i>Frutas totales</i> Factor 3	<i>Prudente</i> Factor 4	<i>Carne procesada</i> Factor 5
Zapallitos	0,20	0,22	0,05	0,23	-0,01
Morrón	<b>0,52</b>	0,06	0,12	0,19	0,07
Porotos	-0,02	<b>0,46</b>	0,06	-0,06	0,07
Lentejas	0,00	<b>0,57</b>	-0,08	-0,04	0,17
Naranjas	0,10	0,12	0,16	0,09	-0,06
Manzanas	0,24	0,07	0,35	0,25	0,09
Peras	0,15	0,07	<b>0,79</b>	-0,02	-0,10
Uvas	0,15	0,08	<b>0,83</b>	-0,00	-0,03
Duraznos	0,12	0,13	<b>0,80</b>	0,04	0,06
Bananas	0,14	-0,13	0,07	0,32	0,04
Higos	-0,08	0,24	0,18	0,06	0,09
Ensalada de frutas	0,12	0,14	0,29	0,26	0,26
Varianza (%)	12,2	5,2	4,7	4,2	4,0
Varianza acumulada	12,2	17,4	22,1	26,3	30,3

1. En negrita se destacan las cargas superiores a 0,39.

taria, glucosa, fructosa,  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno, luteína, licopeno,  $\beta$ -criptoxantina, vitamina C, vitamina E, flavonoides, fitoesteroles, calcio, aminos heterocíclicos (imidazoquinolina [IQ], metilimidazoquinolina [MeIQx], fenilimidazopiridina [PhIP]), nitrosaminas y benzo(a)pireno).

*Análisis estadístico.* El procedimiento de AF (análisis de componentes principales)<sup>(35)</sup> retuvo cinco factores de alimentos y cuatro factores de nutrientes. Los nueve factores fueron testeados de acuerdo a su adecuación de muestreo usando la estadística Kaiser-Meyer-Olkin<sup>(36)</sup> y los resultados dieron seguridad (datos a disposición). Los nueve factores fueron rotados usando el método Varimax ortogonal, normalizado por el método Kaiser<sup>(36)</sup>. Luego se puntuaron empleando el método de regresión de Thompson<sup>(37)</sup> y los scores se aplicaron a casos y controles.

Los riesgos relativos, aproximados por los odds ratios (OR), se estimaron por regresión logística incondicional<sup>(38)</sup>. En primer lugar, los OR de CM por cada grupo de alimentos fueron estimados en modelos que incluyeron los siguientes términos: edad (continua), residencia (categórica), estatus urbano/rural (categórico), educación (categórica), historia familiar de cáncer en familiares de primer grado (categórica), índice de masa corporal (continua), estatus menopáusico (categórico), edad a la menarca (categórica), paridad (categórica), tabaquismo (continua), consumo de alcohol (categórico) e ingesta calórica total (continua). En segundo lugar, las estimaciones para cada grupo de alimentos se estratificaron

por estatus menopáusico en modelos que incluyeron estos mismos términos. Los tests de tendencia se calcularon tras ingresar como continuo cada patrón en los modelos previos. La heterogeneidad se estimó usando el test de verosimilitud. Todos los cálculos fueron realizados con el software STATA (versión 10, College Station, USA 2007).

## Resultados

La distribución de controles y casos por variables socio-demográficas y factores de riesgo seleccionados se muestra en la tabla 1. La edad, residencia y estatus urbano/rural fueron similares en ambas series de pacientes, de acuerdo al diseño pareado del estudio. También la educación e ingreso mensual en dólares fueron similares. Por otro lado, los casos mostraron una proporción más alta de familiares con CM comparados con los controles (OR=2,8; IC 95%, 1,8-4,2). Los casos tuvieron una masa corporal levemente más baja pero las diferencias no fueron significativas. La ingesta calórica total fue significativamente más alta en los casos que en los controles (OR=3,1; IC 95%, 2,0-4,8), en tanto no hubo diferencia por estatus menopáusico. La menarca a edad temprana y la baja paridad se asociaron con un riesgo aumentado de CM. Finalmente, la lactancia de mayor extensión a un año se asoció con una reducción de riesgo de 40% (OR=0,6; IC 95%, 0,4-0,9).

En cuanto a las características de los casos de CM, el patrón histopatológico (datos no tabulados) fue el si-

**Tabla 3.** Matriz de carga factorial para nutrientes en controles<sup>(1,2)</sup>

Nutriente	Base animal	Almidón /Lácteos	Base frutal	Carotenoides	Comunalidad
	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	
Proteína	0,57	<b>0,76</b>	0,14	0,12	0,95
Grasa saturada	<b>0,81</b>	0,49	0,07	0,04	0,99
AGMI <sup>(3)</sup>	<b>0,89</b>	0,40	0,09	0,04	0,99
Ác. linoleico	<b>0,77</b>	0,36	0,15	0,06	0,86
Ác. $\alpha$ -linoléico	<b>0,75</b>	0,52	0,08	0,10	0,98
Colesterol	<b>0,63</b>	0,58	0,12	0,10	0,88
Almidón	0,10	<b>0,73</b>	0,15	0,09	0,81
Fibra	0,21	<b>0,61</b>	0,33	0,16	0,66
Glucosa	0,06	0,17	<b>0,91</b>	0,16	0,93
Fructosa	0,02	0,17	<b>0,86</b>	0,10	0,90
$\beta$ -caroteno	0,05	0,33	0,14	<b>0,78</b>	0,64
$\alpha$ -caroteno	-0,03	-0,07	0,14	<b>0,80</b>	0,42
Luteína	0,05	0,25	0,13	<b>0,73</b>	0,55
Licopeno	-0,09	0,32	0,23	0,34	0,49
Criptoxantina	0,07	-0,01	<b>0,71</b>	0,06	0,53
Vitamina C	0,19	0,32	<b>0,61</b>	0,50	0,77
Vitamina E	0,28	<b>0,70</b>	0,37	0,38	0,90
Flavonoides	0,31	0,44	0,44	0,19	0,69
Fitoesteroles	0,17	0,30	<b>0,67</b>	0,15	0,58
Calcio	0,14	<b>0,68</b>	0,06	0,15	0,79
IQ <sup>(4)</sup>	<b>0,92</b>	0,03	0,09	0,00	0,96
MeIQx <sup>(4)</sup>	<b>0,97</b>	0,10	0,07	0,00	0,99
PhIP <sup>(4)</sup>	<b>0,97</b>	0,12	0,08	0,00	0,99
Nitrosaminas	<b>0,96</b>	0,15	0,09	0,00	0,99
Benzopireno	<b>0,87</b>	-0,09	0,05	-0,00	0,93
Varianza (%)	32,4	17,5	14,3	10,0	
Varianza acumulada	32,4	49,9	64,2	74,2	

1. Cargas superiores a 0,59 figuran en negrita.

2. Adecuación de muestreo (KMO): 0,86.

3. Ácidos grasos monoinsaturados.

4. Aminas heterocíclicas (IQ, imidazoquinolina; MeIQx, metilimidazoquinolina; PhIP, fenilimidazopiridina).

guiente: 372 pacientes (84,2%) tuvieron carcinoma ductal infiltrante, seguido de otras variedades de carcinoma: indiferenciado (31, 7,0%), inflamatorio (17, 3,8%), lobular (10, 2,3%), comedocarcinoma (5, 1,1%), medular (3, 0,8%), coloide (2, 0,4%) y epidermoide (2, 0,4%). Por su parte, las pacientes controles (datos no tabulados) presentaban las siguientes afecciones: 1) hernia abdominal (99 pacientes, 22,4%); 2) problemas oculares (76, 17,2%); 3) fracturas (71, 16,1%); 4) venas varicosas (46, 10,4%); 5) apendicitis aguda (37, 8,4%); 6) quiste hidático (33, 7,5%); 7) heridas (22, 5,0%); 8) patologías osteoarticulares (18, 4,1%); 9) litiasis urinaria (16, 3,6%); 10) enfermedades dermatológicas (14, 3,2%), y 11) trastornos hematológicos (10, 2,3%).

La matriz de carga factorial para alimentos entre controles se muestra en la tabla 2. El factor 1 mostró altas cargas para carne vacuna, huevos fritos, arroz, pan, tortas, papas, boniatos y morrón rojo. Este factor se llamó el patrón occidental, explicando 12,2% de la varianza. El factor 2 mostró altas cargas para carne ovina, charque, arroz con leche, acelga, espinaca, boniato, coliflor, porotos y lentejas. Esta dieta fue llamada tradicional, explicando 5,2% de la varianza. El factor 3 presentó altas cargas para manzanas, peras, uvas, duraznos y helado, y fue etiquetado como el patrón frutas totales, que explicó 4,7% de la varianza. El factor 4 mostró altas cargas para zanahoria, tomate, lechuga y cebolla, con cargas moderadamente altas para pollo y pescado, por lo que el factor

**Tabla 4.** Correlaciones de Spearman entre alimentos y nutrientes en controles<sup>(1)</sup>.

	Base animal	Almidón/Lácteos	Base frutal	Carotenoides
Occidental	<b>0,42</b>	<b>0,41</b>	0,20	-0,05
Tradicional	-0,01	0,22	0,07	<b>0,37</b>
Frutas totales	-0,03	-0,09	<b>0,46</b>	-0,04
Prudente	0,00	-0,01	0,28	<b>0,50</b>
Carne procesada	<b>0,47</b>	0,14	-0,02	-0,27

1. Correlaciones mayores a 0,29 figuran en negrita.

se rotuló como patrón prudente. Finalmente, el factor 5 mostró altas cargas para panceta, chorizo, salame, salchichón, jamón y manteca. Este patrón se rotuló como carne procesada, explicando 4,0% de la varianza.

La matriz de carga factorial para nutrientes se muestra en la tabla 3. El factor 1 tuvo altas cargas para grasa saturada, grasa monoinsaturada, ácido linoleico, ácido  $\alpha$ -linolénico, colesterol, aminos heterocíclicos, nitrosaminas y benzopireno. Este factor fue rotulado como el patrón de base animal y explicó 32,4% de la varianza. El factor 2 mostró altas cargas para proteína, almidón, fibra, vitamina E y calcio, y se llamó almidón/lácteos, explicando el 17,5% de la varianza. El factor 3 mostró altas cargas para glucosa, fructosa,  $\beta$ -criptoxantina, vitamina C y fitoesteroles, explicando 14,3% de la varianza, al que etiquetamos como base frutal. Finalmente, el factor 4 mostró altas cargas para  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -caroteno y luteína, siendo rotulado como el patrón carotenoides. La mayoría de las comunales estuvieron cercanas a 1,0, y la adecuación de muestreo fue alta (KMO = 0,86).

Las correlaciones de Spearman entre alimentos y nutrientes se muestran en la tabla 4. El patrón occidental se asoció fuertemente con los patrones base animal y almidón/lácteos. Por otra parte, el patrón tradicional se correlacionó fuertemente con el patrón carotenoides. El patrón frutas totales se asoció positivamente con el patrón base frutal, y el patrón prudente se vio altamente correlacionado con el patrón carotenoides. Finalmente, el patrón carne procesada se asoció fuertemente con el patrón base animal.

Los OR de CM para los scores de patrones de alimentos se muestran en la tabla 5. El patrón occidental se asoció directamente con el riesgo de CM (comparando la categoría más alta versus la más baja (OR = 2,15; IC 95%, 1,33-3,46, p de tendencia = 0,002)). Por otra parte, el patrón prudente se asoció inversamente con el riesgo de CM (OR = 0,67; IC 95%, 0,46-0,97, p de tendencia = 0,02). Los restantes patrones de alimentos no se asociaron con el riesgo de CM.

**Tabla 5.** Odds ratios (OR) e intervalos de confianza (IC 95%) de cáncer mamario para scores de patrones alimentarios<sup>(1)</sup>

Patrón alimentario	Categoría	Casos/Controles	OR IC 95%
Occidental	I	89/147	1,0 referencia
	II	153/148	1,58 1,05-2,39
	III	200/147	2,15 1,33-3,46
		p de tendencia	0,002
Tradicional	I	152/147	1,0 referencia
	II	141/148	0,98 0,68-1,40
	III	149/147	0,93 0,63-1,39
		p de tendencia	0,77
Frutas totales	I	149/147	1,0 referencia
	II	150/148	1,04 0,73-1,48
	III	143/147	0,85 0,59-1,23
		p de tendencia	0,40
Prudente	I	178/147	1,0 referencia
	II	135/148	0,76 0,53-1,07
	III	129/147	0,67 0,46-0,97
		p de tendencia	0,02
Carne procesada	I	124/147	1,0 referencia
	II	140/148	1,11 0,76-1,61
	III	178/147	1,14 0,77-1,68
		p de tendencia	0,50

1. Ajustado para cada patrón por: edad, residencia, estatus urbano/rural, educación, ingreso, historia familiar de cáncer de mama en familiares de primer grado, índice de masa corporal, estatus menopáusico, edad a la menarca, paridad, paquetes/año de cigarrillos, consumo de alcohol, calorías totales, y por el resto de patrones alimentarios.

**Tabla 6.** Odds ratios (OR) de cáncer mamario para patrones alimentarios estratificados por estatus menopáusico<sup>(1)</sup>

Patrón alimentario	Estatus menopáusico		Heterogeneidad
	Premenopáusicas	Posmenopáusicas	
	OR IC 95%	OR IC 95%	
Occidental	1,84 1,16-2,91	1,29 1,08-1,54	0,71
Tradicional	1,76 1,08-2,88	0,92 0,77-1,09	0,03
Frutas totales	1,60 0,90-2,82	0,78 0,64-0,96	0,33
Prudente	1,05 0,72-1,55	0,78 0,66-0,93	0,02
Carne procesada	2,06 1,18-3,57	1,09 0,92-1,28	0,15

1. Ajustado para cada patrón por: edad, residencia, estatus urbano/rural, educación, ingreso, historia familiar de cáncer de mama en familiares de primer grado, índice de masa corporal, edad a la menarca, paridad, paquetes/año de cigarrillos, consumo de alcohol, calorías totales, y por el resto de patrones alimentarios (continuo).

Los OR de CM por estatus menopáusico para patrones de alimentos se muestran en la tabla 6. Todos los patrones puntuados se ingresaron en el modelo de regresión como continuos. Los riesgos fueron más elevados entre las premenopáusicas comparadas con las posmenopáusicas. En particular, el patrón tradicional mostró un riesgo significativo en premenopáusicas (OR = 1,76; IC 95%, 1,08-2,88), mientras que no mostró asociación entre las posmenopáusicas (OR=0,92; IC 95%, 0,77-1,09). El test de heterogeneidad fue significativo entre ambos subgrupos mencionados (p = 0,03).

Los OR de CM para patrones de nutrientes se muestran en tabla 7. La comparación de la categoría más alta de las estimaciones versus la más baja mostraron que el patrón base animal se asoció directamente con el CM (OR = 2,74; IC 95%, 1,89-3,98), con una tendencia lineal muy significativa (p < 0,0001). De forma similar, el patrón almidón/lácteos mostró un riesgo aumentado de CM (OR = 1,68; IC 95%, 1,16-2,42). Por otra parte, los patrones base frutal y carotenoides se asociaron inversamente con el riesgo de CM (OR para carotenoides 0,67; IC 95%, 0,47-0,96, tendencia lineal p = 0,03).

La comparación entre patrones de nutrientes por estatus menopáusico se muestra en la tabla 8. Los OR fueron más altos para mujeres premenopáusicas comparadas con posmenopáusicas. Los patrones almidón/lácteos y base frutal tendieron a ser heterogéneos en ambos estratos: mientras que el primero aumentó el riesgo en

**Tabla 7.** Odds ratios (OR) e intervalos de confianza (IC 95 %) de cáncer mamario para scores de patrones de nutrientes<sup>(1)</sup>

Patrones de nutrientes	Categoría	Casos/Controles	OR IC 95%
Base animal	I	90/147	1,0 referencia
	II	133/148	1,55 1,06-2,28
	III	219/147	2,74 1,89-3,98
		p de tendencia	<0,0001
Almidón/Lácteos	I	106/147	1,0 referencia
	II	170/148	1,59 1,11-2,28
	III	166/147	1,68 1,16-2,42
		p de tendencia	0,008
Base frutal	I	167/147	1,0 referencia
	II	154/148	0,94 0,67-1,33
	III	121/147	0,68 0,47-0,98
		p de tendencia	0,04
Carotenoides	I	179/147	1,0 referencia
	II	134/148	0,72 0,51-1,01
	III	129/147	0,67 0,47-0,96
		p de tendencia	0,03

1. Ajustado para cada patrón por: edad, residencia, estatus urbano/rural, educación, ingreso, historia familiar de cáncer de mama en familiares de primer grado, índice de masa corporal, estatus menopáusico, edad a la menarca, paridad, paquetes/año de cigarrillos, consumo de alcohol, calorías totales, y por el resto de patrones de nutrientes.

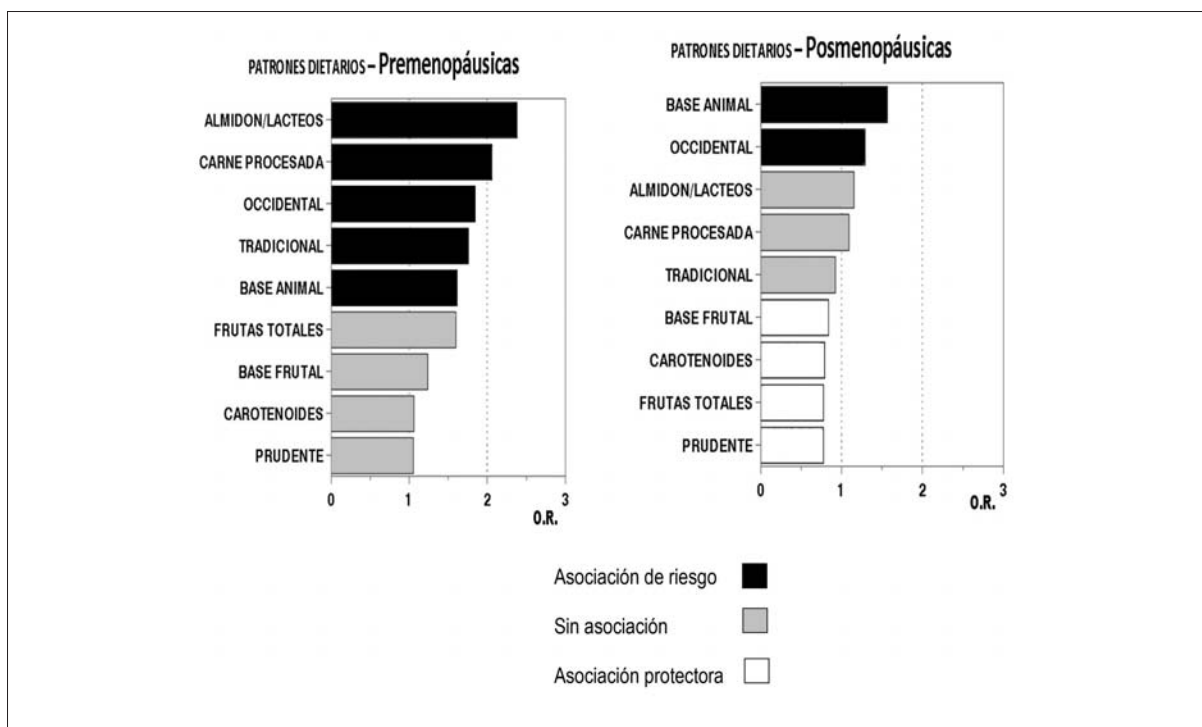
premenopáusicas, el segundo redujo el riesgo en las posmenopáusicas.

Finalmente, la figura 1 señala las diferencias de asociación según estatus menopáusico. Puede apreciarse que para las premenopáusicas hay un número más elevado de patrones de riesgo, pero no hubo hallazgos de algún claro factor protector. En cambio, para las posmenopáusicas, los patrones de riesgo son menos y destacan varios patrones protectores, que en general implicaron consumo de frutas y vegetales y sus nutrientes respectivos.

### Discusión

Nuestro estudio identificó cinco patrones de alimentos y cuatro patrones de nutrientes. La mayoría de los factores fueron identificados en estudios previos (occidental, tradicional, prudente, base animal). Un nuevo hallazgo





**Figura 1.** Presentación combinada de los patrones dietarios encontrados, mostrando similitudes y diferencias según estatus menopáusico

para un estudio específico del CM es el del patrón carne procesada, si bien un estudio multisitio previo de nuestro grupo también había hallado una asociación de riesgo de CM para un elevado consumo de carne procesada<sup>(39)</sup>. Los hallazgos se deben al menos en parte a la búsqueda exhaustiva entre alimentos individuales y habiendo evitado el uso de grupos de alimentos.

El patrón occidental explicó 12% de la varianza total en el análisis de alimentos. Como ocurrió en otros estudios, este tipo de dieta cargó en carnes rojas, huevos fritos, papas y algunos dulces<sup>(9-11,23,25,29,30)</sup>. En todos los estudios en los que se identificó este patrón, estuvo asociado positivamente con un riesgo aumentado de CM. Más aún, en el presente estudio la fortaleza de la asociación fue mayor entre premenopáusicas, sugiriendo que los CM de pre y posmenopáusicas pudieran ser entidades nosológicas distintas. Similitudes y diferencias han sido ya analizadas y descritas en recientes publicaciones de nuestro grupo<sup>(5,40)</sup>.

El patrón prudente, a veces también llamado patrón saludable, en nuestro estudio cargó en zanahorias, tomates, lechuga, cebolla, pollo y pescado. Una particularidad del presente estudio se relaciona con el hecho de que la mayoría de las frutas (en términos culinarios) cargaron en otro factor, el que fue rotulado como patrón frutas totales. Tal como en la mayoría de estudios previos<sup>(30)</sup>, el patrón prudente se asoció inversamente con el riesgo de CM. En nuestro estudio, este patrón tuvo una asociación nula en las

premenopáusicas, mientras que fue fuertemente protector en las posmenopáusicas. De hecho, estos hallazgos fueron significativamente heterogéneos ( $p$  para heterogeneidad = 0,02).

El análisis hecho con nutrientes fue más recompensador en el presente estudio porque los cuatro patrones de nutrientes retenidos se asociaron significativamente con el riesgo de CM frente a solo dos de cinco patrones de alimentos que fueron significativos. En particular, el patrón rotulado como base animal, que cargó en grasa saturada, grasa monoinsaturada, ácidos grasos poliinsaturados, colesterol, aminas heterocíclicas, nitrosaminas y benzopireno se asoció positivamente con el riesgo de CM. La fortaleza de la asociación fue similar entre pre y posmenopáusicas. Este patrón sugiere que los mutágenos incluidos son fuertes carcinógenos. Por otro lado, el patrón carotenoides fue fuertemente protector<sup>(41)</sup>.

Las correlaciones informadas en la tabla 4 fueron útiles como un control recíproco de calidad para cada resultado de alimentos y nutrientes considerados independientemente, desde que hubo una correspondencia lógica y estricta en cada correlación positiva. La comparación entre estimaciones de alimentos y nutrientes sugiere que estos últimos combinados representan una mejor explicación que las anteriores acerca de la acción de la dieta en el riesgo de CM.

De acuerdo a la información presentada en la figura 1, las premenopáusicas tendrían un número alto de patrones

de riesgo, pero no destacaron patrones protectores. Solo se aprecia falta de asociación en algunos. Por lo contrario, las posmenopáusicas tuvieron una distribución mejor de los patrones dietarios, dado que se vieron algunos de riesgo y efectivamente aparecieron varios protectores. Estos provienen de frutas, vegetales y sus nutrientes respectivos. La comparación de ambos subgrupos sugiere que la posible acción a largo plazo de antioxidantes dietarios—aquí representados por los carotenoides, y no excluyendo otros— sería protectora frente al CM en la posmenopausia, pero ineficaz frente al de la premenopausia, lo que implicaría diferentes mecanismos de acción en cada caso. Los componentes dietarios de riesgo para las premenopáusicas involucran sobre todo distintos tipos de grasas y alimentos con alto índice glicémico, lo que ambientaría un enfoque diferente para un marco preventivo si este se basara en elementos nutricionales.

Como la mayoría de estudios caso-control, el presente podría estar sesgado por la selección de las pacientes. En particular, podríamos haber seleccionado casos más informados sobre los factores de riesgo de CM comparado con las controles. Esto es improbable, en tanto ambas series de pacientes eran de estratos socioeconómicos bajos, con similares niveles educativos, y estas mujeres estaban informadas pobremente sobre prácticas no saludables. Por otra parte, intentamos asegurarnos contra un sesgo de selección por medio del apareamiento de casos y controles por franja de edad, residencia y estatus urbano/rural. Además, ambas series estaban internadas en los mismos hospitales y todas las entrevistas fueron realizadas en ellos enseguida de la internación de las pacientes. En cuanto a un sesgo de clasificación, es también improbable que casos y controles comunicaran sus hábitos dietarios en forma diferencial, a partir de que ambas series provienen de un mismo escenario. Un sesgo de clasificación errónea no diferencial podría haber estado presente, pero su peor consecuencia podría ser la de obtener estimaciones tendiendo a la nulidad. El sesgo de entrevistador es una amenaza potencial para cualquier estudio caso-control. Intentamos minimizar este sesgo empleando las mismas encuestadoras en todo el estudio. Inclusive las encuestadoras eran desconocedoras del objetivo del presente trabajo. Esto fue posible a partir de que este estudio fue parte de un proyecto caso-control multisitio. El estudio tiene también fortalezas. Quizá la más importante sea la alta tasa de respuesta en ambas series de pacientes y que provinieron de una población de base muy homogénea de acuerdo a su perfil sociodemográfico.

En suma, llevamos a cabo un análisis factorial en alimentos y nutrientes y su relación con el CM. En el estudio los scores de los patrones de alimentos y de nutrientes estuvieron asociados con un aumento de riesgo para los patrones occidental y base animal, en tanto los patrones prudente y carotenoides mostraron un efecto fuertemente protec-

tor y se pusieron en evidencia diferencias a partir del estatus menopáusico. Futuros estudios podrían reafirmar la validez de nuestros hallazgos. En particular, el análisis factorial confirmatorio podría aclarar la validez de los patrones dietarios encontrados en el presente estudio. De todos modos, es factible su aplicación en prevención primaria de la enfermedad, dado que no son esperables efectos secundarios indeseables de estilos nutricionales saludables.

## Abstract

**Objective:** to explore the dietary risk factors of breast cancer by means of a simultaneous factor analysis in food and nutrient intakes.

**Introduction:** diet is considered a determining factor in breast carcinogenesis. If compared to a traditional epidemiological analysis of isolated food and nutrient intakes, the factor analysis creates patterns of associated elements, what is also useful for international comparisons.

**Method:** we conducted a case control study where 442 cases of breast cancer and 442 controls were paired by age, residence and urban/rural status. All patients belonged to the lower socioeconomic status (low average of education and income). Controls did not evidence conditions associated to smoking or the consumption of alcohol, and they had not modified their diets either. A factor analysis (main components) was conducted among controls for individual food and nutrients on the basis of a food questionnaire of 64 items, which had already been used in several previous control case studies.

**Results:** the factor analysis made with food kept the following factors: western, traditional, total fruits, cautious and processed meats. This analysis using nutrients kept the animal base, starch/dairy products, fruit base and carotenoids. While the western pattern showed an increased significant risk of breast cancer (OR= 2.15), the cautious pattern was inversely and significantly associated (OR= 0.67). In nutrient patterns the animal base factor was directly associated to breast cancer, whereas the carotenoid factor was inversely associated to it. There were association differences depending on the menopause status.

**Conclusions:** factor analysis showed the potential role of dietary elements in foods and nutrients, both as risk and protecting factor, in the etiology of breast cancer.

## Resumo

**Objetivo:** explorar os fatores de risco dietético no câncer de mama (CM) utilizando análise fatorial simultânea em alimentos e nutrientes.

**Introdução:** a dieta é considerada um fator determinante na carcinogênese mamária. Comparada com uma

análise epidemiológica tradicional de alimentos e nutrientes isolados, a análise fatorial gera padrões de elementos associados, úteis também para as comparações internacionais.

**Material e método:** realizamos um estudo caso-controle com 442 casos de CM e 442 controles pareados por idade, residência e local de residência urbano/rural. Todas as pacientes apresentavam condições socioeconômicas baixas (baixas escolarização e renda). Os controles não apresentavam afecções relacionadas com tabaquismo ou alcoolismo, nem haviam modificado recentemente sua dieta. Uma análise fatorial (componentes principais) foi realizada entre controles para alimentos e nutrientes individuais utilizando os dados de um questionário alimentar de 64 itens, utilizado em vários estudos caso-controle anteriores.

**Resultados:** a análise fatorial realizada com alimentos indicou os fatores ocidental, tradicional, frutas totais, prudente e carnes processadas. Esta análise usando nutrientes indicou os fatores base animal, amido/lácteos, frutas e carotenoides. O padrão ocidental mostrou um risco significativo aumentado de CM (OR = 2,15), enquanto o padrão prudente estava associado inversa e significativamente (OR = 0,67). Nos padrões de nutrientes o fator base animal estava associado diretamente com CM, enquanto o fator carotenoides estava inversamente associado. Foram observadas diferenças nas associações segundo condições menopausáticas.

**Conclusões:** a análise fatorial mostrou o potencial de elementos dietéticos a partir de alimentos e nutrientes, tanto de risco como protetores, na etiologia do CM.

## Bibliografía

1. **Barrios E, Garau M, Alonso R, Musetti C.** IV Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay 2007-2001, Montevideo: CHLCC, 2014.
2. **International Agency for Research on Cancer.** Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>. [Consulta: 10 mayo 2015].
3. **Ronco AL, De Stéfani E, Stoll M.** Hormonal and metabolic modulation through nutrition: towards a primary prevention of breast cancer. *Breast* 2010; 19(5):322-32.
4. **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.
5. **Ronco AL, De Stéfani E.** Nutritional epidemiology of breast cancer. Dordrecht: Springer, 2012.
6. **De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Ronco AL, Aune D, Acosta G, et al.** Dietary patterns and risk of cancer: a factor analysis in Uruguay. *Int J Cancer* 2009; 124(6):1391-7.
7. **Aune D, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Barrios E, Acosta G, et al.** Meat consumption and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Cancer Ther* 2009; 7:174-87.
8. **Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, et al.** Meat consumption and cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10(3):429-36.
9. **Terry P, Suzuki R, Hu FB, Wolk A.** A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(12):1281-5.
10. **Sieri S, Krogh V, Pala V, Muti P, Micheli A, Evangelista A, et al.** Dietary patterns and risk of breast cancer in the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(4):567-72.
11. **Fung TT, Hu FB, Holmes MD, Rosner BA, Hunter DJ, Colditz GA, et al.** Dietary patterns and the risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 2005; 116(1):116-21.
12. **Ronco AL, De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M.** Food patterns and risk of breast cancer: A factor analysis study in Uruguay. *Int J Cancer* 2006; 119(7):1672-8.
13. **Männistö S, Dixon LB, Balder HF, Virtanen MJ, Krogh V, Khani BR, et al.** Dietary patterns and breast cancer risk: results from three cohort studies in the DIETSCAN project. *Cancer Causes Control* 2005; 16(6):725-33.
14. **Sant M, Allemani C, Sieri S, Krogh V, Menard S, Tagliabue E, et al.** Salad vegetables dietary pattern protects against HER-2-positive breast cancer: a prospective Italian study. *Int J Cancer* 2007; 121(4):911-4.
15. **Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al.** Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295(6):629-42.
16. **Ibibebe TI, van der Pols JC.** Dietary pattern predicts breast cancer risk—evidence from the EPIC-Potsdam study. *Br J Nutr* 2008; 100(5):925-6.
17. **McCann SE, McCann WE, Hong CC, Marshall JR, Edge SB, Trevisan M, et al.** Dietary patterns related to glycemic index and load and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer in the Western New York Exposure and Breast Cancer Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(2):465-71.
18. **Schulz M, Hoffmann K, Weikert C, Nöthlings U, Schulze MB, Boeing H.** Identification of a dietary pattern characterized by high-fat food choices associated with increased risk of breast cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Br J Nutr* 2008; 100(5):942-6.
19. **Engeset D, Dyachenko A, Ciampi A, Lund E.** Dietary patterns and risk of cancer of various sites in the Norwegian European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort: the Norwegian Women and Cancer study. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18(1):69-75.
20. **Velie EM, Schairer C, Flood A, He JP, Khattree R, Schatzkin A.** Empirically derived dietary patterns and risk of postme-

- nopausal breast cancer in a large prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(6):1308-19.
21. **Hirose K, Matsuo K, Iwata H, Tajima K.** Dietary patterns and the risk of breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci* 2007; 98(9):1431-8.
  22. **Edefonti V, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Randi G, Franceschi S, et al.** Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer* 2008; 122(3):609-13.
  23. **Murtaugh MA, Sweeney C, Giuliano AR, Herrick JS, Hines L, Byers T, et al.** Diet patterns and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women: the Four-Corners Breast Cancer Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4):978-84.
  24. **Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Stanczyk FZ, Pike MC.** Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(4):1145-54.
  25. **Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud MS, Lafay L, Clavel-Chapelon F, et al.** Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 170(10):1257-67.
  26. **Agurs-Collins T, Rosenberg L, Makambi K, Palmer JR, Adams-Campbell L.** Dietary patterns and breast cancer risk in women participating in the Black Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(3):621-8.
  27. **De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Ronco AL, Aune D, Acosta G, et al.** Dietary patterns and risk of cancer: a factor analysis in Uruguay. *Int J Cancer* 2009; 124(6):1391-7.
  28. **Edefonti V, Randi G, La Vecchia C, Ferraroni M, Decarli A.** Dietary patterns and breast cancer: a review with focus on methodological issues. *Nutr Rev* 2009; 67(6):297-314.
  29. **Ronco AL, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Aune D, Silva C, et al.** Dietary patterns and risk of ductal carcinoma of the breast: a factor analysis in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(5):1187-93.
  30. **Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV.** Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5):1294-302.
  31. **Ronco AL, de Stefani E, Aune D, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, et al.** Nutrient patterns and risk of breast cancer in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(2):519-24.
  32. **Buck K, Vrieling A, Flesch-Janys D, Chang-Claude J.** Dietary patterns and the risk of postmenopausal breast cancer in a German case-control study. *Cancer Causes Control* 2011; 22(2):273-82.
  33. **Zhang CX, Ho SC, Fu JH, Cheng SZ, Chen YM, Lin FY.** Dietary patterns and breast cancer risk among Chinese women. *Cancer Causes Control* 2011; 22(1):115-24.
  34. **Baglietto L, Krishnan K, Severi G, Hodge A, Brinkman M, English DR, et al.** Dietary patterns and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2011; 104(3):524-31,
  35. **Kim JO, Mueller CW.** Introduction to factor analysis: what it is and how to do it. Newbury Park, CA: Sage, 1978.
  36. **Kaiser HF.** The varimax criterion for analytic rotation in factor analysis. *Psychometrika* 1958; 23(3):187-200,
  37. **Thomson GH.** The factorial analysis of human ability. London: University of London Press, 1951,
  38. **Breslow NE, Day NE.** Statistical methods in cancer research, Volume. 1: the analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications, 32. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1980,
  39. **De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Correa P, Acosta G, et al.** Processed meat consumption and risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Br J Cancer* 2012; 107(9):1584-8.
  40. **Ronco AL, De Stéfani E.** Nutrition and breast cancer in pre- and post-menopausal women in Uruguay. In: Hollins CJ, Watson RR, Preedy VR, eds. Nutrition and diet in menopause. New York: Humana Press-Springer, 2013:295-306..
  41. **Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H, eds.** Carotenoids: volume 5, nutrition and health. Boston: Birkhäuser Verlag- Basel, 2009.