

Relación entre el consumo de sacarosa y cáncer: una revisión de la evidencia

Javier Aranceta Bartrina¹ y Carmen Pérez Rodrigo²

¹Departamento de Nutrición Humana y Dietética. Universidad de Navarra. ²Nutrición Comunitaria. Área Salud y Consumo. Bilbao. España.

Resumen

Objetivos: El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia disponible sobre la asociación entre el consumo de azúcar, principalmente sacarosa, y el riesgo de cáncer de distinta localización.

Métodos: Se ha realizado una revisión de los principales informes publicados, las revisiones sistemáticas, meta-análisis, así como grandes estudios epidemiológicos prospectivos publicados con fecha posterior al 1 de enero de 2007 hasta 31 de diciembre de 2012 sobre la asociación entre el consumo de azúcar, principalmente sacarosa, y el riesgo de cáncer.

Resultados: La evidencia de asociación entre la ingesta de mono y disacáridos con los distintos tipos de cáncer es insuficiente o existe evidencia de no asociación. Sólo existe evidencia posible de una relación positiva entre la ingesta de monosacáridos (fructosa y glucosa) y el riesgo de cáncer de páncreas. La evidencia sobre la asociación entre la ingesta de monosacáridos y el riesgo de obesidad es insuficiente, lo mismo que en relación con la ingesta de sacarosa o azúcar añadido y el riesgo de obesidad en adultos o en niños. Existe evidencia posible de una asociación positiva entre el índice glucémico (IG) y cáncer colorrectal y de que no hay asociación entre el IG y el riesgo de cáncer de endometrio, mama y páncreas.

Conclusiones: Es necesario seguir investigando. Son especialmente necesarios estudios de cohortes y serían deseables estudios aleatorizados de intervención, aunque son difíciles en este ámbito.

Nutr Hosp 2013; 28 (Supl. 4):95-105

Palabras clave: Azúcar. Sacarosa. Disacáridos. Índice glucémico. Carga glucémica. Cáncer. Obesidad.

Abreviaturas

CG: Carga Glucémica.
IC: Intervalo de Confianza.
IG: Índice Glucémico.

Correspondencia: Javier Aranceta Bartrina.
Departamento de Nutrición Humana y Dietética.
Universidad de Navarra.
E-mail: jaranceta@unav.es

ASSOCIATION BETWEEN SUCROSE INTAKE AND CANCER: A REVIEW OF THE EVIDENCE

Abstract

Objectives: The aim of this review is to summarize the evidence available about the association between sugar consumption, especially sucrose, and the risk of different types of cancer.

Methods: A systematic review was conducted of key reports, systematic reviews, meta-analysis as well as big prospective studies published after 2007 January 1 thru 2012 December 31 about the association between sugar consumption, especially sucrose, and the risk of cancer.

Results: Evidence of the association of the intake of mono- and disaccharides with different types of cancer is insufficient or there is evidence of lack of association. There is only possible evidence of a positive relation between the intake of monosaccharides (fructose and glucose) and pancreatic cancer. Evidence about the association between monosaccharides' intake and obesity is insufficient, as well as between the intake of sucrose or added sugars and the risk of obesity in adults and children. There is possible evidence of a positive association between glycemic index (GI) and colorectal cancer and that there is no association between GI and the risk of endometrial cancer, breast cancer and pancreas cancer.

Conclusion: More research is needed. Cohort studies are especially required and randomized intervention trials would be desirable, although these are difficult in this field.

Nutr Hosp 2013; 28 (Supl. 4):95-105

Key words: Sugar. Sucrose. Disaccharides. Glycemic index. Glycemic load. Cancer. Obesity.

IGF: Factor de crecimiento similar a la insulina (Insulin like Growth Factor).

IMC: Índice de Masa Corporal.

NIH-AARP: Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health)-Asociación Americana de Personas Retiradas (antes American Association of Retired Persons).

EPIC: Investigación Prospectiva Europea sobre Cáncer y Nutrición (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition).

ER: Receptor de estrógenos.

PR: Receptor de progesterona.

RR = Riesgo Relativo.

WCRF-AICR: Fundación Mundial para la Investigación del Cáncer (World Cancer Research Fund)- Instituto Americano de Investigación sobre el Cáncer (American Institute for Cancer Research).

Introducción

Los azúcares forman parte de la alimentación y se utilizan como edulcorantes y en algunas formas como conservantes y agentes formadores de volumen. También contribuyen a mejorar la palatabilidad de almidones, grasas y otros ingredientes. Los azúcares y jarabes elaborados a partir de la caña de azúcar, remolacha y maíz se utilizan como ingredientes en muchos alimentos y bebidas procesados.

Hasta el siglo XVI en que se comenzó a cultivar azúcar de caña en grandes cosechas y se inició su comercio internacional de forma importante, los azúcares añadidos a los alimentos se consideraban un lujo. El consumo de azúcares de remolacha, de caña o jarabes aumentó de manera importante en los países industrializados en los siglos XIX y XX y sigue creciendo en todo el mundo, especialmente en los países pobres. En muchos países en las últimas décadas, el consumo de azúcares añadidos representa una parte considerable de la ingesta energética.

Los informes sobre subnutrición, con frecuencia, recomiendan un aporte considerable de azúcares y grasas por su densidad energética, que favorece una ganancia ponderal rápida, y porque la preferencia innata por el sabor dulce favorece la ingesta energética. Por el contrario, los informes sobre prevención de enfermedades crónicas suelen recomendar el consumo moderado de azúcares, entre otras razones porque existe evidencia de que los azúcares son la causa dietética de la caries dental, aunque la combinación cantidad de azúcar/frecuencia, la exposición a fluoruro y la adhesividad de los alimentos son mejores predictores del riesgo de caries que solo la cantidad de azúcar consumida.

La ingesta de azúcares, en las cantidades consumidas habitualmente en muchos países industrializados, se ha asociado con la obesidad y por tanto, indirectamente, con las enfermedades asociadas a la obesidad, aunque la evidencia disponible en este sentido es insuficiente. Se ha planteado la hipótesis de que las dietas con elevada respuesta glucémica, incluido el consumo frecuente de azúcares, y consiguiente hiperinsulinemia, podrían estar implicadas en la etiología de algunos tipos de cáncer.

Cuando hablamos de azúcares, nos referimos a todos los azúcares de la dieta, que son principalmente azúcares extrínsecos, pero no exclusivamente la sacarosa (conocida habitualmente como azúcar). El término azúcares extrínsecos englobaría también la maltosa, lactosa, glucosa y fructosa contenida en alimentos y bebidas, incluidos los zumos y la leche, además de la miel y jarabes, el jarabe rico en fructosa, azúcares refi-

nados añadidos en el procesado, preparación y cocinado de alimentos y en la mesa. Los azúcares intrínsecos son los que están presentes de forma natural en alimentos como las frutas o en la leche.

La sacarosa se refina a partir del azúcar de remolacha y del azúcar de caña. La maltosa y la glucosa se refinan principalmente del maíz. El jarabe rico en fructosa incluye una mezcla de glucosa con fructosa, habitualmente en cantidades iguales, y en la actualidad se utiliza mucho en la fabricación de alimentos y bebidas, sobre todo en EE.UU.

Los azúcares son hidratos de carbono simples que proporcionan 3,75 kcal por gramo. Son moléculas simples como la glucosa, fructosa y galactosa (monosacáridos), o dos moléculas unidas (disacáridos), como la sacarosa (fructosa y glucosa); lactosa (glucosa y galactosa); o maltosa (dos moléculas de glucosa). El organismo metaboliza los diferentes azúcares a diferentes ritmos. Por ejemplo, la fructosa se absorbe y metaboliza más despacio que la glucosa o la sacarosa. También es algo más dulce que la glucosa o la sacarosa, y por tanto, puede sustituirlas en cantidades totales inferiores. Los edulcorantes químicos no calóricos producen un sabor dulce, pero no son azúcares.

No existen requerimientos dietéticos para los azúcares. La Organización Mundial de la Salud recomienda que el consumo medio de azúcares en poblaciones sea menor del 10 por ciento de la ingesta energética total¹.

El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia disponible sobre la asociación entre el consumo de azúcar, principalmente sacarosa, y el riesgo de cáncer de distinta localización.

Métodos

Se ha realizado una revisión de los principales informes publicados, las revisiones sistemáticas, metaanálisis y grandes estudios epidemiológicos prospectivos recientes sobre la asociación entre el consumo de azúcar, principalmente sacarosa, y el riesgo de cáncer. Se tomó como referencia la revisión sistemática realizada por la Fundación Mundial para la Investigación del Cáncer (WCRF por sus siglas en inglés) junto al Instituto Americano de Investigación sobre el Cáncer (AICR por sus siglas en inglés), que sirvió de base para el informe publicado en noviembre de 2007². Esta revisión abarcaba estudios publicados hasta diciembre de 2006. Centramos la estrategia en la búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados con fecha posterior al 1 de enero de 2007 hasta 31 de diciembre de 2012. La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed utilizando como palabras clave la siguiente ecuación de búsqueda: (((“dietary carbohydrates/adverse effects”[Mesh Terms] OR “dietary sucrose/adverse effects”[Mesh Terms]) OR “glycemic index”[MeSH Terms]) AND “humans”[MeSH Terms]) and “neoplasms”[MeSH Terms])). Por este procedimiento se recuperaron 226 publicaciones, de las cuales 110

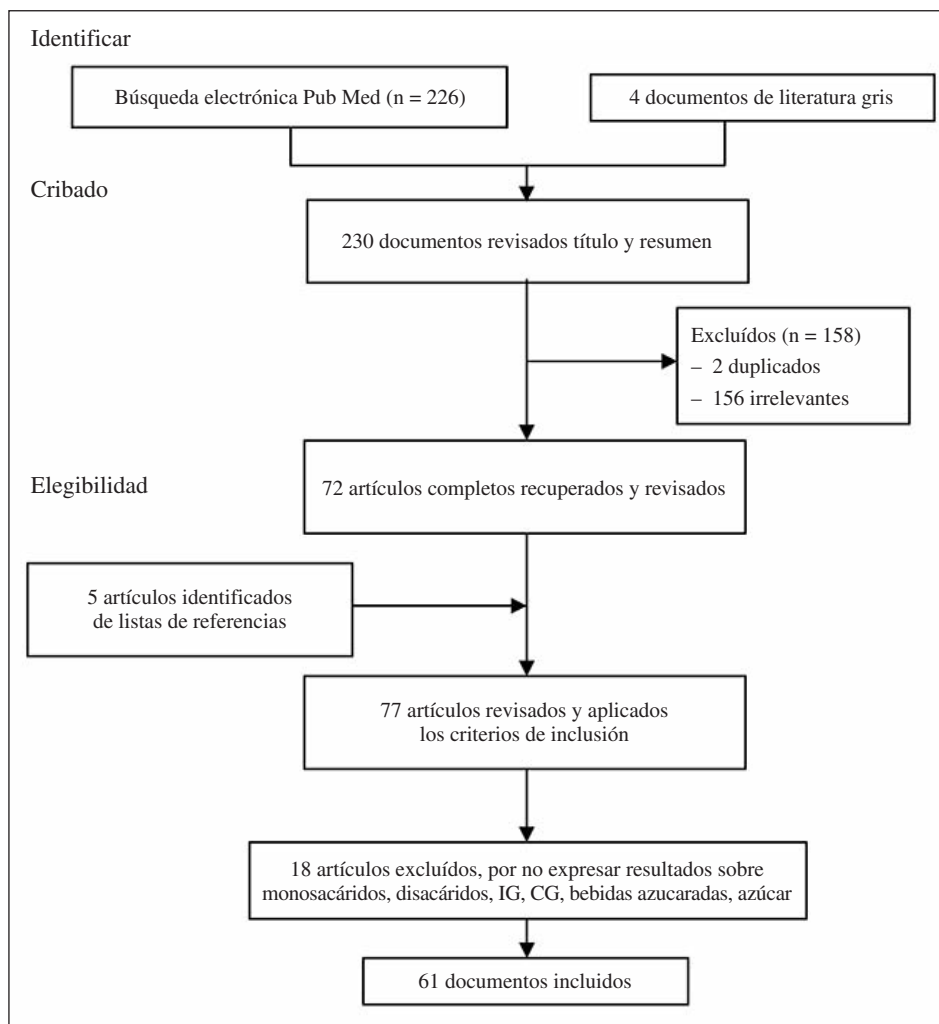


Fig. 1.—Diagrama de flujo del proceso de identificación, cribado y selección para la revisión sistemática.

tenían fecha de publicación posterior al 1 de enero de 2007. Se puso especial atención en los metaanálisis y revisiones sistemáticas. Se identificaron 9 metaanálisis y 21 revisiones sistemáticas adicionales. La identificación de estudios se completó con la búsqueda manual y revisión de las listas bibliográficas de los trabajos preseleccionados, después de un cribado inicial, siguiendo el documento PRISMA. Se han incluido sólo los estudios realizados en seres humanos que analizan la asociación entre el consumo de azúcares totales, azúcares añadidos, monosacáridos, disacáridos, índice glucémico o carga glucémica y la aparición de cáncer. Se han excluido los estudios de prevención secundaria del cáncer. Tras la exclusión de duplicados y los trabajos que no cumplían los criterios de inclusión se han considerado 61 publicaciones en esta revisión (fig. 1).

Debilidades

Una de las principales dificultades a la hora de investigar la relación entre el consumo de azúcar y la salud es que resulta muy complicado medir y evaluar el efecto

global de los azúcares como posibles modificadores del riesgo de cualquier enfermedad, incluido el cáncer, en parte debido a la inconsistencia en la clasificación de los azúcares. Unas veces “azúcar” se identifica con sacarosa, tradicionalmente el principal azúcar en la dieta humana, y algunos estudios investigan solo el azúcar envasado que se compra para uso doméstico familiar. Sin embargo, en general, este azúcar representa una proporción relativamente pequeña del total de azúcares consumidos, que está decreciendo. Otros estudios incluyen azúcares que se encuentran de forma natural en las frutas y en la leche. Por lo tanto, debe analizarse minuciosamente la metodología empleada en cada estudio para valorar los resultados referidos. Estas limitaciones metodológicas en la investigación dificultan el análisis de la evidencia. Es muy difícil comparar estudios que utilizan clasificaciones tan diferentes de los azúcares.

Otra posible fuente de imprecisión en los estudios puede ser la subestimación de la ingesta real de azúcares, puesto que los azúcares añadidos suelen ser percibidos como alimentos poco saludables y por tanto, los estudios de consumo basados en la información aportada por los participantes puede que subestimen su consumo.

El consumo elevado de azúcar no es un rasgo aislado de la dieta, sino que suele formar parte de patrones de consumo que con frecuencia se acompañan de bajos consumos de frutas, verduras y legumbres, en los que los hidratos de carbono podrían ser un indicador de una dieta de baja calidad, así como de altos niveles de insulina endógena. Suele encontrarse hiperinsulinemia en situaciones de tolerancia a la glucosa alterada, que se han asociado con un mayor riesgo de cáncer^{3,4}. Se ha visto que la insulina actúa como agente promotor de cáncer en estudios *in vitro* y en animales, posiblemente mediante un aumento en la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) IGF-1. El IGF-1 inhibe la apoptosis, aumenta la producción de factores endoteliales de crecimiento vascular y se ha relacionado con una mayor mitogénesis en líneas celulares de distintos tipos de cáncer. Se han observado niveles elevados de IGF-1 en pacientes con cáncer gástrico en comparación con controles sanos⁵.

La demanda dietética de insulina está determinada por el tipo de hidratos de carbono consumidos y por la combinación del tipo y la cantidad de hidratos de carbono. El índice glucémico (IG) y la carga glucémica (CG) son indicadores de la tasa de absorción de los hidratos de carbono de la dieta y por tanto, medidas de la demanda de insulina, que a su vez, puede relacionarse con IGF. La situación más desfavorable sería cuando alimentos de alto IG se consumen en grandes cantidades (ej. cantidades elevadas de cereales refinados). No obstante, en la secreción de insulina también intervienen otros factores como la ingesta proteica, y la adición de grasas a una fuente de hidratos de carbono puede aumentar la respuesta de insulina sin aumentar la glucemia.

En la actualidad, disponemos de evidencia más clara de que el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de determinados tipos de cáncer. En las últimas décadas las tasas de sobrepeso y obesidad en adultos y en niños han aumentado de manera considerable en la mayoría de países. Existe evidencia de que los alimentos y dietas de alto contenido energético, especialmente los muy procesados y las bebidas azucaradas, aumentan el riesgo de sobrepeso y obesidad^{2,6}.

Por otro lado, en la mayor parte de las poblaciones, las personas que residen en zonas industrializadas y urbanas realizan habitualmente actividad física por debajo de los niveles para los que está adaptado el ser humano. El aumento del tiempo de sedentarismo y los bajos niveles de actividad física favorecen el exceso de peso.

Las intervenciones nutricionales plantean dificultades éticas, económicas y logísticas que hacen difícil con frecuencia realizar ensayos controlados. Además suelen ser necesarios tiempos de exposición muy largos que son inviables. Por este motivo la evidencia en la literatura en el campo de la nutrición suele estar basada principalmente en estudios observacionales de larga duración y llevan a recomendaciones clasificadas como evidencia nivel C y algunas de nivel B, en las que se incluyen algunos estudios de calidad con mínimo riesgo de sesgos. Cuando se investigan nutrientes que

requieren menos tiempo de exposición es posible también contar con evidencias de nivel A.

Amenazas

Informes de expertos, como el del comité FAO-OMS publicado en 2003¹ y otros, no consideraban el consumo de azúcar asociado con el riesgo de cáncer. El informe del WCRF, basado en estudios publicados hasta 2006, concluía que existe evidencia limitada que sugiere que el azúcar es causa de cáncer colorrectal. Esta era también la conclusión de los autores de la revisión realizada por un comité de expertos para la FAO sobre el papel de los hidratos de carbono en la salud humana en 2007⁵.

En la revisión sistemática realizada por Ruxton et al.⁷, que abarcaba publicaciones entre 1995 y 2006, se identificaron 18 estudios que analizaban las asociaciones entre el riesgo de cáncer y el consumo de sacarosa, azúcar, y alimentos que contienen azúcares. Los autores concluían que a pesar de incluir en su análisis estudios más recientes que las revisiones precedentes, los hallazgos estaban en línea con las revisiones anteriores, con evidencia no consistente respecto al papel de la ingesta de azúcar en el desarrollo de cáncer.

Una revisión realizada como base para la formulación de las Guías Alimentarias en Alemania, considerando estudios publicados hasta diciembre de 2009 y metaanálisis publicados hasta diciembre de 2010, concluía que la evidencia era insuficiente en algunos casos, pero también apuntaba evidencia posible de asociación entre la ingesta de monosacáridos y el riesgo de cáncer de páncreas⁸.

El informe de evidencia científica que respalda la nueva edición de las Guías Dietéticas australianas, publicado en diciembre de 2011, contemplaba estudios publicados hasta abril de 2009. Los autores concluían que el consumo de sacarosa no se asocia con un mayor riesgo de cáncer, con una evidencia disponible de nivel C.

El IG y CG se han asociado con cáncer colorrectal, de mama, ovario y endometrio y sugiere la hipótesis de un mayor riesgo de cáncer gástrico con una ingesta elevada de hidratos de carbono^{2,6}.

Cáncer de estómago

Se ha sugerido la hipótesis de un mayor riesgo de cáncer gástrico con una ingesta elevada de hidratos de carbono. Altos IG y CG pueden ser reflejo de una alta ingesta de hidratos de carbono refinados, que habitualmente suele acompañarse de baja ingesta de vitaminas, minerales, antioxidantes y fibra, así como un bajo consumo de legumbres, frutas, verduras y cereales integrales, grupos alimentarios que se han asociado inversamente con el riesgo de cáncer gástrico. En algunos estudios no se ha encontrado asociación entre el IG y el riesgo de cáncer de estómago, lo que podría sugerir que tanto el tipo como la cantidad de hidratos de carbono,

más que solo el tipo, podría estar relacionada con el proceso de carcinogénesis en este tipo de cáncer^{5,6}.

En la revisión sistemática del WCRF no se identificó ningún estudio prospectivo o de intervención sobre la asociación entre mono- y disacáridos o bebidas azucaradas y el desarrollo de cáncer de estómago. Posteriormente se han publicado algunos estudios de cohortes que investigan esta asociación, aunque la evidencia es insuficiente^{7,8}.

Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio se asocia con la obesidad, diabetes y el síndrome de ovario poliquístico, situaciones todas ellas asociadas con hiperinsulinemia. Las dietas con un alto índice glucémico y carga glucémica (ej.: alto contenido en alimentos ricos en hidratos de carbono refinados y bajas en legumbres, frutas, verduras y cereales integrales) se caracterizan por la rápida absorción de su componente hidrocarbonado con el consiguiente aumento en el nivel de glucosa e insulina.

Los hidratos de carbono se han asociado directamente con el riesgo de cáncer de endometrio principalmente con los hidratos de carbono refinados^{9,10}, mientras que los alimentos a base de cereales integrales parece que ejercen un papel protector. En algunos estudios se ha observado una asociación de mayor intensidad en mujeres con sobrepeso, pero las dietas con alto IG parece que también tienden a aumentar el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con bajo índice de masa corporal (IMC). Aunque los estrógenos son el principal factor de riesgo de cáncer de endometrio, la insulina puede alterar el equilibrio hormonal. La insulina se ha visto que actúa como agente promotor de cáncer en estudios *in vitro* y en animales. También tiene afinidad por el receptor de IGF, por lo que aumenta los niveles de IGF. Se ha visto que el IGF-1 estimula la mitogénesis en líneas celulares de cáncer de endometrio. Otro posible mecanismo por el cual un alto índice glucémico podría contribuir al riesgo de cáncer de endometrio podría ser el aumento del estrés oxidativo.

En la revisión sistemática del WCRF se describía un estudio de cohortes que investigaba la asociación entre la ingesta de azúcar y cáncer de endometrio, aunque este estudio no refería relación de riesgo². Posteriormente, se han identificado dos estudios de cohortes que tampoco evidenciaban asociación de riesgo^{6,8}. En la cohorte del NIH-AARP Diet and Health Study se observaron asociaciones no significativas sugerentes de mayor riesgo con la ingesta de fructosa y sacarosa¹¹.

Cáncer de páncreas

En la revisión sistemática del WCRF en 2007 se informaba de un estudio de cohortes que investigaba la relación entre la ingesta de fructosa y el cáncer de pán-

creas. En este estudio no había un mayor riesgo significativo con la ingesta de fructosa². Otros tres grandes estudios más recientes realizados en EE.UU. han investigado esta relación y en ningún caso encontraron un mayor riesgo de cáncer de páncreas con mayores ingestas de fructosa. En uno de ellos, en el estudio NIH-AARP, se encontró un mayor riesgo con una ingesta elevada de glucosa. Por el contrario en el estudio sobre Dieta y Salud de Países Bajos la ingesta de mono- y disacáridos no se asociaba con el riesgo de cáncer de páncreas⁸.

La revisión del WCRF contemplaba tres estudios de cohortes sobre la ingesta de sacarosa y ninguno refería una relación de riesgo con el cáncer de páncreas². En los estudios publicados posteriormente no se vio que la cantidad de azúcar ingerida fuera un factor de riesgo para el cáncer de páncreas. Tampoco se ha referido asociación con el consumo de dulces o mermeladas, o con el IG^{6,8}.

En un metaanálisis que investigaba la asociación entre el consumo de bebidas azucaradas y el cáncer de páncreas el análisis de 6 estudios de cohortes no evidenciaba cambios en el riesgo de cáncer de páncreas en los participantes que consumían bebidas azucaradas en comparación con los no consumidores (RR = 1,05; IC 95% 0,94; 1,17)¹². Un estudio realizado en Suecia y otro en China que analizaban varias categorías de bebidas azucaradas encontraron una relación positiva de riesgo entre la ingesta de bebidas azucaradas y el cáncer de páncreas.

Metaanálisis de estudios de cohortes¹³ y otro de estudios de cohortes y de casos y controles¹⁴ no encontraron asociación entre IG, CG y el riesgo de cáncer de páncreas. Un metaanálisis posterior que incluía un mayor número de estudios y aproximadamente 3.000 casos, por tanto, con mayor potencia estadística, encontró que solo algunos tipos específicos de hidratos de carbono pueden aumentar el riesgo de cáncer de páncreas. Se encontró asociación de la carga insulínica con la ingesta de fructosa pero no con la ingesta total de hidratos de carbono¹⁵.

Los resultados de un metaanálisis publicado en 2012 no apoyan la asociación entre dietas de alto índice glucémico, carga glucémica, ingesta total de carbohidratos o sacarosa y el riesgo de cáncer de páncreas. Se observó un mayor riesgo asociado con la ingesta de fructosa, aunque son necesarios más estudios que confirmen y respalden este hallazgo, teniendo en cuenta posibles factores de confusión¹⁶.

El análisis de los datos del Estudio de las Enfermeras y el estudio de los Profesionales Sanitarios en EE.UU. ponía de manifiesto que las dietas ricas en alimentos que aumentan la concentración postprandial de insulina no aumentan el riesgo global de cáncer de páncreas. Sin embargo, en personas con un IMC > 27 y con baja actividad física una mayor carga insulínica se asociaba con un mayor riesgo de cáncer de páncreas, aunque no significativo¹⁵.

En la tabla I se resumen los datos más relevantes de la evidencia más reciente sobre la relación entre azúcar y

Tabla I
Relación entre la ingesta de azúcares, índice glucémico y carga glucémica y el cáncer de páncreas. Resumen de la evidencia relevante publicada desde 2006

Autor, año	Descripción estudios		Índice glucémico RR (IC 95%)	Carga glucémica RR (IC 95%)	Azúcares RR (IC 95%)
	n	sexo			
<i>Estudios cohortes</i>					
Larsson et al., 2006	77.797	H, M			1,69 (0,99-2,89) ^b
Nöthlings et al., 2007	162.150	H, M		1.10 (0,80-1,52)	1,28 (0,95-1,73) ^a 1,08 (0,81-1,44) ^b 1,23 (0,91-1,65) ^c 1,35 (1,02-1,80) ^d
Patel et al., 2007	124.907	H, M	0,92 (0,68-1,24)	1,01 (0,75-1,37)	
Bao et al., 2008	487.922	H, M			0,85 (0,68-1,06) ^b 1,12 (0,91-1,39) ^c
Heinen et al., 2008	120.852	H, M	0,87 (0,59-1,29)	0,85 (0,58-1,24)	0,78 (0,52, 1,16) ^a
Jiao et al., 2009	482.362	H, M	1,09 (0,90-1,32)	0,95 (0,74-1,22)	1,10 (0,88-1,38) ^a 0,95 (0,78-1,16) ^c 1,29 (1,04-1,59) ^d 1,35 (1,10-1,67) ^e
Meinhold et al., 2010	109.175	H, M	1,08 (0,78-1,49)	1,45 (1,05-2,00)	1,37 (0,99-1,89) ^c 1,22 (0,87-1,71) ^d
Tasesvka et al., 2012 ¹¹	255.696	H			0,98 (0,69-1,39) ^a 1,02 (0,75-1,38) ^b 0,96 (0,71-1,29) ^c 1,05 (0,76-1,46) ^d
	2.601 casos				
Tasesvka et al., 2012 ¹¹	179.990	M			1,05 (0,66-1,67) ^a 0,71 (0,47-1,08) ^b 0,85 (0,56-1,28) ^c 0,93 (0,60-1,44) ^d
	1.296 casos				
<i>Metaanálisis</i>					
Gnardella et al., 2008 ¹⁴					
Cohortes y casos y controles hasta oct. 2007	12.790	H, M	1,11 (0,86-1,43)	1,00 (0,94-1,53)	
Barclay et al., 2008 ¹³					
Cohortes, hasta diciembre 2007	349.982	H, M	1,03 (0,83-1,27)	1,02 (0,82-1,27)	
Mulholland et al., 2009					
Cohortes y casos y controles hasta Jul 2008	719.066	H, M	0,99 (0,83-1,19)	1,01 (0,86-1,19)	
Aune et al., 2012 ¹⁶					
Cohortes y casos y controles hasta oct. 2011	994.154	H, M	1,04 (0,93-1,17)	1,01 (0,88-1,15)	1,14 (0,96-1,35) ^a 1,02 (0,85-1,23) ^c 1,18 (1,01-1,37) ^d

H: Hombres; M: Mujeres; RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; ^aAzúcares totales; ^bAzúcar añadido; ^cSacarosa; ^dFructosa total; ^eGlucosa.

Referencias:
Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1171- 6.
Nöthlings U, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Dietary glycemic load, added sugars, and carbohydrates as risk factors for pancreatic cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1495-501.
Patel AV, McCullough ML, Pavluck AL, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Glycemic load, glycemic index, and carbohydrate intake in relation to pancreatic cancer risk in a large US cohort. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 287-94.
Bao Y, Stolzenberg-Solomon R, Jiao L, Silverman DT, Subar AF, Park Y, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Michaud DS. Added sugar and sugar-sweetened foods and beverages and the risk of pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 401-31.
Heinen MM, Verhage BA, Lumey L, Brants HA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Glycemic load, glycemic index, and pancreatic cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (4): 970-7.
Jiao L, Flood A, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon R. Glycemic index, carbohydrates, glycemic load, and the risk of pancreatic cancer in a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18 (4): 1144-51.
Meinhold CL, Dodd KW, Jiao L, Flood A, Shikany JM, Genkinger JM, Hayes RB, Stolzenberg-Solomon RZ. Available carbohydrates, glycemic load, and pancreatic cancer: is there a link? *Am J Epidemiol* 2010; 171 (11): 1174-82.
Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (2): 568-76.

riesgo de cáncer de páncreas. Existe evidencia posible de una asociación positiva entre la ingesta de monosacáridos y cáncer de páncreas. También existe evidencia convincente de asociación causal entre la adiposidad corporal y cáncer de páncreas, la evidencia es probable en relación con la adiposidad abdominal.

Cáncer de mama

En la revisión sistemática del WCRF de 2007 se describen tres estudios de cohortes sobre la ingesta de lactosa, sacarosa o fructosa. No se encontró asociación entre la ingesta de sacarosa, lactosa o fructosa con el cáncer de mama². También se investigó esta asociación en la rama danesa del estudio EPIC, pero tampoco en este caso se encontró asociación. No se han identificado estudios de cohortes sobre la asociación con el consumo de bebidas azucaradas.

El metaanálisis realizado por Ruxton et al. en 2010⁷ contemplaba cuatro estudios sobre cáncer de mama, de los que tres referían algún nivel de asociación entre el riesgo y diversos estimadores de la ingesta de azúcar, aunque de forma inconsistente. Otros autores encontraron asociación con algunos alimentos dulces pero no con otros. En una revisión sistemática precedente se encontró una asociación significativa entre el riesgo de cáncer de mama y la ingesta elevada de pasteles y galletas, aunque señalaban que estos alimentos además de azúcar, contienen cantidades elevadas de grasas, lo que podría ser un factor de confusión. Una revisión sistemática de estudios de cohortes no encontró asociación con el IG o CG¹⁷.

En la cohorte del Women's Health Initiative no se observó asociación entre IG, CG o ingesta de hidratos de carbono y cáncer de mama, aunque sugería una posible relación entre la CG y el carcinoma in situ.

En el estudio EPIC se observó que una dieta con alta CG y la ingesta de hidratos de carbono se asociaba positivamente con mayor riesgo de cáncer de mama receptor de estrógenos-negativo ER(-) y ER(-)/receptor de progesterona PR(-) en mujeres postmenopáusicas¹⁸. Un estudio de cohortes italiano refería esta asociación en mujeres premenopáusicas.

Las dietas ricas en hidratos de carbono, especialmente las dietas de alto IG o CG, aumentan las concentraciones postprandiales de glucosa e insulina. Esta alteración metabólica, lo mismo que la diabetes, se ha asociado con peor supervivencia en el cáncer de mama^{19,20}.

El segundo informe del WCRF-AICR concluía que parece probable que la adiposidad corporal podría reducir el riesgo de cáncer de mama en la premenopausia, pero no existe evidencia suficiente para establecer una asociación entre la ingesta de sacarosa y otros azúcares, así como alimentos y bebidas azucarados con el cáncer de mama en la premenopausia. En mujeres postmenopáusicas, sin embargo, es convincente la evidencia que sustenta la asociación entre la adiposidad corporal y un mayor riesgo de cáncer de mama y es

probable que la adiposidad abdominal y el aumento de peso en la edad adulta también supongan un mayor riesgo². Tampoco en este grupo existe suficiente evidencia que asocie el cáncer de mama con la ingesta de sacarosa, alimentos y bebidas azucaradas o el índice glucémico (fig. 2).

Cáncer colorrectal

La revisión del WCRF de 2007 contemplaba un estudio de cohortes y 7 estudios de casos y controles que investigaban la relación entre el consumo de azúcares como alimentos y el cáncer colorrectal. Siete estudios de cohortes y 16 de casos y controles sobre la relación con los azúcares como nutrientes, definidos como sacarosa o fructosa. En el primer grupo, considerando los azúcares como alimentos, el estudio de cohorte afirmaba que no existía asociación entre añadir azúcar habitualmente a los cereales y el cáncer de colon y recto². En los estudios de casos y controles se observó un mayor riesgo a mayor consumo de azúcar, estadísticamente significativo en dos de ellos. No obstante, la tipificación de "azúcar" como alimento variaba de unos estudios a otros. La evidencia disponible sobre la asociación entre sacarosa y cáncer colorrectal es difícil de interpretar; en cualquier caso, existe evidencia limitada sugerente de que el azúcar pueda ser causa de cáncer colorrectal^{2,8,21}.

De los cuatro estudios de cohortes sobre la ingesta de fructosa, en uno se encontró una asociación positiva significativa y 2 sobre la ingesta de lactosa no se encontró asociación de riesgo. Ninguno de los 3 estudios de cohortes sobre la ingesta de disacáridos mostró asociación positiva de riesgo significativa.

En estudios de cohortes posteriores no incluidos en esta revisión como el NIH-AARP Diet and Health Study¹¹ no se encontró asociación entre la ingesta de azúcar y el cáncer de colon y recto. Un metaanálisis de estudios de casos y controles y estudios de cohortes publicado en 2008 sugería un asociación global directa entre el IG y CG y el cáncer colorrectal¹⁴. El análisis de 13 estudios de cohortes del Pooling Project no encontró asociación entre el consumo de bebidas azucaradas y el cáncer colorrectal⁸.

De acuerdo al informe del WCRF, existe evidencia convincente de que la adiposidad corporal y la adiposidad abdominal aumentan el riesgo de cáncer colorrectal. Existe evidencia limitada sugestiva de que los alimentos azucarados aumenten el riesgo y existe evidencia limitada no concluyente sobre la asociación con la ingesta de sacarosa o de hidratos de carbono totales. Revisiones posteriores⁷ concluían que la evidencia sugiere una asociación con el azúcar pero la ingesta energética y la carga glucémica podrían ser factores de confusión.

Metaanálisis publicados en 2012^{21,22} concluían que no existe evidencia consistente, aunque observaban un modesto exceso de riesgo en estudios de casos y controles de que los azúcares añadidos, el IG y la CG se

Cáncer de esófago	Cáncer de estómago	Cáncer colorrectal
• IG ◊	• IG ◊	• IG ↑
• CG ◊	• CG ◊	• CG ⊗
• Monosacáridos ◊	• Monosacáridos ◊	• Monosacáridos ◊
• Disacáridos ◊	• Disacáridos ◊	• Disacáridos ⊗
• Bebidas azucaradas —	• Bebidas azucaradas —	• Bebidas azucaradas ⊗
Cáncer de páncreas	Cáncer de mama	Cáncer de endometrio
• IG ⊗	• IG ⊗	• IG ⊗
• CG ⊗	• CG ⊗ ⊗	• CG ↑
• Monosacáridos ↑	• Monosacáridos ◊	• Monosacáridos ◊
• Disacáridos ⊗	• Disacáridos ⊗	• Disacáridos ◊
• Bebidas azucaradas ⊗	• Bebidas azucaradas —	• Bebidas azucaradas —

↑ Evidencia posible: aumenta el riesgo	◊ Evidencia insuficiente
⊗ Evidencia posible: no hay asociación	— No se han encontrado estudios
⊗⊗ Evidencia probable: no hay asociación	IG: Índice glucémico; CG: Carga glucémica

Fig. 2.—Resumen de la evidencia sobre la asociación entre la ingesta de azúcares, índice glucémico, carga glucémica y la prevención primaria de distintos tipos de cáncer.

asocian con mayor riesgo de cáncer de colon, independiente de los efectos sobre la ingesta energética, obesidad o la diabetes, asociados con mayor riesgo de cáncer de colon.

En la tabla II se resume la información actual más relevante de la evidencia publicada con fecha posterior a 2007 sobre la relación entre la ingesta de azúcares y cáncer colorrectal.

Unos 60 estudios de cohortes y 86 de casos y controles han investigado la asociación entre adiposidad corporal y cáncer colorrectal, utilizando como indicador el IMC en la mayor parte de los casos. La mayor parte de los estudios de cohortes mostraban un mayor riesgo de cáncer a mayor adiposidad. Los metaanálisis de estudios de cohortes evidenciaban un aumento de riesgo del 15% por cada 5 kg/m². Estratificado según la localización del tumor, la magnitud del riesgo aumentado es mayor aún para el cáncer de colon que para el de recto.

Existe evidencia epidemiológica abundante y consistente con una clara relación dosis-respuesta y evidencia de mecanismos plausibles. La evidencia de que una mayor adiposidad corporal es una causa de cáncer colorrectal es convincente. El riesgo de cáncer se modifica no solo por la obesidad sino también por el sobrepeso, e incluso por niveles de adiposidad que podrían considerarse dentro del rango de peso saludable.

Respecto a la obesidad y el sobrepeso, la evidencia de que el consumo elevado de bebidas con azúcares añadidos, entre los que se incluye la sacarosa y el jarabe rico en fructosa, se asocia con ganancia ponderal, sobrepeso y obesidad es consistente, según el informe del WCRF. Este informe califica como evidencia probable que el consumo elevado de estos productos ocasiona aumento de peso y obesidad. Sin embargo, otros metaanálisis publicados posteriormente afirman que la evidencia sobre la importancia de los monosacáridos para el riesgo de obesidad es insuficiente⁸, lo mismo que la evidencia sobre la importancia de la sacarosa o azúcar añadido, respectivamente, para el riesgo de obesidad en adultos.

Los estudios de cohortes y de intervención muestran un mayor riesgo de obesidad en adultos con el consumo de bebidas azucaradas, con un nivel de evidencia probable. Las conclusiones de dos de cuatro metaanálisis afirman que un mayor consumo de bebidas azucaradas en niños y adolescentes se asocia con mayor riesgo de obesidad, mientras que en otro metaanálisis no se encontró asociación. Los estudios de cohortes posteriores confirman el mayor riesgo. El metaanálisis más reciente concluye que el mayor riesgo de obesidad se limita a individuos que ya tenían un IMC alto o sobrepeso y consideran el nivel de evidencia como posible.

Tabla II
Relación entre la ingesta de azúcares, índice glucémico y carga glucémica y el cáncer colorrectal. Resumen de la evidencia relevante publicada desde 2008

Autor, año	Descripción estudios		Índice glucémico RR (IC 95%)	Carga glucémica RR (IC 95%)	Azúcar RR (IC 95%)
	n	sexo			
<i>Estudios cohortes</i>					
Weijenberg et al., 2008	120.852 1.811 casos	H, M	0,81 (0,61-1,08)	0,83 (0,64-1,08)	
Howarth et al., 2008	85.898 105.106	H M		1,15 (0,89-1,48) 0,75 (0,57-0,97)	
Kabat et al., 2008	158.800 1.476 casos	M	1.10 (0,92-1,32)	1.11 (0,82-1,49)	1.16 (0,91-1,49) ^a
George et al., 2009	262.642 183.535	H M	1,16 (1,04-1,30) 1,16 (0,98-1,37)	0,88 (0,72-1,08) 0,87 (0,64-1,18)	
Li et al., 2011	73.061	M	1,09 (0,81-1,46)	0,94 (0,71-1,24)	
Tasesvka et al., 2012 ¹¹	255.696 2.601 casos	H			0,95 (0,83-1,09) ^a 1,02 (0,89-1,16) ^b 1,06 (0,93-1,21) ^c 0,99 (0,87-1,14) ^d
	179.990 1.296 casos	M			1,06 (0,87-1,29) ^a 0,99 (0,81-1,19) ^b 1,11 (0,92-1,33) ^c 1,05 (0,87-1,27) ^d
<i>Metaanálisis</i>					
Gnardella et al., 2008 ¹⁴ Cohortes y casos y controles hasta oct. 2007	12.790 Cohortes + Casos-control	H, M	1,18 (1,05-1,34)	1,26 (1,11-1,44)	
Barclay et al., 2008 ¹³ Cohortes, hasta diciembre 2007	349.982	H, M	1,10 (1,00-1,21)	1,08 (0,92-1,26)	
Mulholland et al., 2009 Cohortes y casos y controles hasta Jul 2008	719.066 20.330 casos	H, M	1,15 (0,99-1,34)	1,17 (0,98-1,39)	
Bosetti et al., 2009 Estudios casos y controles hasta 2007	10.000 1.225 casos	H, M	1,7	1,8 (1,5-2,2)	
Galeone et al., 2012 ²¹ Cohortes y casos y controles hasta 2012		H, M	1,17 (1,00-1,36)	1,01 (0,84-1,21)	1,25 (1,03-1,50) ^b
Aune et al., 2012 ²² Cohortes y casos y controles hasta oct. 2011	994.154 12.382 casos	H, M	1,07 (0,99-1,16)	1,00 (0,91-1,10)	1,01 (0,87-1,16) ^c 1,05 (0,87-1,27) ^d

H: Hombres; M: Mujeres; RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza.

^aAzúcares totales; ^bAzúcar añadido; ^cSacarosa; ^dFructosa total.

Referencias:

- Weijenberg MP, Mullie PF, Brants HA, Heinen MM, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Dietary glycemic load, glycemic index and colorectal cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer* 2008; 122 (3): 620-9.
- Howarth NC, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. The association of glycemic load and carbohydrate intake with colorectal cancer risk in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (4): 1074-82.
- Kabat GC, Shikany JM, Beresford SA, Caan B, Neuhauser ML, Tinker LF, Rohan TE. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control* 2008; 19 (10): 1291-8.
- George SM, Mayne ST, Leitzmann MF et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 462-72.
- Li HL, Yang G, Shu XO, Xiang YB, Chow WH, Ji BT, Zhang X, Cai H, Gao J, Gao YT, Zheng W. Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2011; 93 (1): 101-7.
- Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (2): 568-76.
- Bosetti C, Pelucchi C, La Vecchia C. Diet and cancer in Mediterranean countries: carbohydrates and fats. *Public Health Nutr* 2009; 12 (9A): 1595-600.

Cáncer de ovario y cáncer de próstata

En algunos estudios de cohortes se ha sugerido que el consumo de dietas con alta CG podría asociarse con mayor riesgo de cáncer de ovario, aunque la evidencia es limitada y no concluyente^{2,8}.

Los resultados de un estudio de casos y controles en Australia sugerían que las dietas de alta CG podrían aumentar el riesgo de cáncer de ovario, especialmente en mujeres con sobrepeso u obesas. Estudios de cohortes no han encontrado asociación entre la ingesta de hidratos de carbono, el IG o la CG y el riesgo de cáncer de próstata.

Fortalezas

En los últimos años, ha aumentado el número de estudios que investigan la asociación entre el consumo de azúcares y enfermedades crónicas como el cáncer. También se han realizado revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis intentando responder a esta cuestión. Una de las revisiones críticas de la evidencia disponible más amplia fue la llevada a cabo por el WCRF-AICR, que publicó su primer informe en 1997 y el segundo en Noviembre de 2007. Este segundo informe basaba sus conclusiones y recomendaciones en el análisis de la evidencia publicada hasta finales de 2005, completada, posteriormente, con los estudios publicados en 2006².

Desde entonces, se han publicado nuevas evidencias y otros grupos de trabajo han llevado a cabo revisiones sistemáticas y metaanálisis analizando la asociación entre el consumo de azúcares y algunos tipos de cáncer^{6,8,12-14}.

Cada vez es mayor la evidencia y de mejor calidad. Las revisiones sistemáticas también han mejorado, incluyendo valoraciones de la calidad metodológica de los estudios y un mejor control de factores de confusión. La relación entre la ingesta de azúcares y el riesgo de cáncer suele ajustarse para la ingesta total de energía, de manera que se evalúan los azúcares como proporción de la energía total de la dieta.

Las revisiones más recientes suelen basarse en metaanálisis y revisiones sistemáticas anteriores, además de publicaciones originales no contempladas en las revisiones existentes. Hasta la fecha, los metaanálisis sobre este tema más recientes contemplan publicaciones hasta octubre de 2011 e investigan la asociación entre la ingesta de hidratos de carbono, IG, CG con cáncer de páncreas o con cáncer colorrectal.

No obstante, quedan aún muchos aspectos que requieren continuar investigando. Son necesarios metaanálisis de estudios de cohortes.

Oportunidades

La evidencia de asociación entre la ingesta de mono y disacáridos con los distintos tipos de cáncer es insufi-

ciente o existe evidencia de no asociación. Solo existe evidencia posible de una relación positiva entre la ingesta de monosacáridos y el riesgo de cáncer de páncreas.

Aunque la evidencia es insuficiente, se ha sugerido que los azúcares añadidos, el IG y la CG se podrían asociar con mayor riesgo de cáncer de colon, independiente de los efectos sobre la ingesta energética, obesidad o la diabetes. También se ha sugerido en algunos estudios de cohortes que el consumo de dietas con alta CG podría asociarse con mayor riesgo de cáncer de ovario y existe evidencia convincente de que la adiposidad corporal y la adiposidad abdominal aumentan el riesgo de cáncer colorrectal y de mama en la postmenopausia.

El consumo elevado de bebidas azucaradas aumenta el riesgo de obesidad con evidencia probable para los adultos y posible para los niños y adolescentes.

La evidencia de que la práctica de actividad física protege frente al cáncer y ayuda a evitar el exceso de peso y por tanto, de los cánceres relacionados con la obesidad, ha aumentado considerablemente desde la década de 1990.

Al investigar la asociación entre la ingesta de hidratos de carbono y la aparición de enfermedades crónicas debe tenerse en cuenta que el riesgo global está determinado por la interacción de diversos componentes de los alimentos, por lo que no debe sobreestimarse la importancia de componentes aislados.

Recomendaciones

Es necesario seguir investigando. Son especialmente necesarios estudios de cohortes y serían deseables estudios aleatorizados de intervención, aunque son difíciles en este ámbito.

En base a la evidencia disponible sería deseable mantener el peso corporal en niveles saludables. Llevar un estilo de vida activo evitando el sedentarismo y realizando ejercicio físico de intensidad moderada de forma habitual, limitar el consumo de alimentos y bebidas de alta densidad energética que favorezcan la ganancia ponderal y consumir cantidades importantes de alimentos de origen vegetal con abundante presencia de frutas y verduras, así como el consumo habitual de cereales integrales pueden ser algunas medidas que favorezcan el mantenimiento del peso corporal.

Conclusiones

La evidencia en relación con la ingesta de monosacáridos y el riesgo de cáncer de esófago, colorrectal y mama es insuficiente. Existe evidencia posible de asociación con un mayor riesgo entre la ingesta de monosacáridos y el cáncer de páncreas.

Respecto a la ingesta de disacáridos, la asociación con el riesgo de cáncer de esófago y endometrio también es insuficiente. Existe evidencia posible de falta

de asociación entre la ingesta de disacáridos y el riesgo de cáncer colorrectal, mama y páncreas.

También existe evidencia posible de falta de asociación entre el consumo de bebidas azucaradas y el riesgo de cáncer colorrectal y de mama.

La evidencia sobre la asociación entre el IG y el riesgo de cáncer de esófago y estómago es insuficiente. Existe evidencia posible de una asociación positiva entre el IG y cáncer colorrectal. Existe evidencia posible de que no hay asociación entre el IG y el riesgo de cáncer de endometrio, mama y páncreas.

La evidencia sobre la asociación entre CG y riesgo de cáncer de esófago y estómago es insuficiente. En relación con el cáncer de endometrio, existe evidencia posible de un riesgo positivo con la CG. Existe evidencia posible de que no se asocia la CG con el riesgo de cáncer colorrectal y de páncreas. Se considera probable la evidencia de falta de asociación de riesgo entre la CG y el cáncer de mama.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO Technical Report Series 916, 2003.
2. 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
3. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 63-70.
4. Biddinger SB, Ludwig DS. The insulin-like growth factor axis: a potential link between glycemic index and cancer. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 277-8.
5. Key TJ, Spencer EA. Carbohydrates and cancer: an overview of the epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (Suppl. 1): S112-21.
6. NHMRC. A review of the evidence to address targeted questions to inform the revision of the Australian Dietary Guidelines. Canberra (Au): National Health and Medical Research Council, 2011.
7. Ruxton CHS, Gardner EJ, McNulty H M. Is Sugar Consumption Detrimental to Health? A Review of the Evidence 1995-2006. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010; 50: 1-19.
8. Hauner H, Bechthold A, Boeing H, Brönstrup A, Buyken A, Leschik-Bonnet E, et al. Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Carbohydrate Intake and Prevention of Nutrition-Related Diseases. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 (Suppl. 1): 1-58.
9. Augustin LSA, Gallus S, Bosetti C, Levi F, Negri E, Franceschi S et al. Glycemic index and glycemic load in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2003; 105: 404-7.
10. Chatenoud L, La Vecchia C, Franceschi S, Tavani A, Jacobs DR Jr, Parpinel MT, Soler M, Negri E. Refined-cereal intake and risk of selected cancers in Italy. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1107-10.
11. Tasevska N, Jiao L, Cross AJ, Kipnis V, Subar AF, Hollenbeck A, et al. Sugars in diet and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer* 2012; 130 (1): 159-69.
12. Gallus S, Turati F, Tavani A, Polesel J, Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C. Soft drinks, sweetened beverages and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 2011; 22 (1): 33-9.
13. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a metaanalysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 627-37.
14. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1793-801.
15. Bao Y, Nimptsch K, Wolpin BM, Michaud DS, Brand-Miller JC, Willett WC et al. Dietary insulin load, dietary insulin index, and risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 862-8.
16. Aune D, Chan DSM, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC et al. Dietary fructose, carbohydrates, glycemic indices and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol* 2012; 23: 2536-46.
17. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycemic index, glycemic load and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 99: 1170-5.
18. Romieu I, Ferrari P, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Olsen A et al. Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (2): 345-55.
19. Patterson R, Flatt S, Saquib N, Rock CL, Caan BJ, Parker BA et al. Medical comorbidities predict mortality in women with a history of early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 859-65.
20. Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, Natarajan L, Parker BA, Heath DD, Laughlin GA, Saquib N, Rock CL, Pierce JP. Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (1): 54-60.
21. Galeone C, Pelucchi C, La Vecchia C. Added sugar, glycemic index and load in colon cancer risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15 (4): 368-73.
22. Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2012; 23 (4): 521-35.