

Artículo

Lípidos de la dieta y cáncer

S. Granados*, J. L. Quiles**, A. Gil* y M. C. Ramírez-Tortosa*

*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada. España. **Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada. España.

Resumen

El cáncer es una de las principales causas de muerte en los países occidentales. Entre los factores que contribuyen a la aparición de esta enfermedad, la dieta tiene un papel fundamental, y concretamente, las grasas son el principal componente relacionado con el incremento en la incidencia de la enfermedad cancerosa; sobre todo con el cáncer de mama, colorrectal, y prostático. De los lípidos de la dieta, se ha estudiado mucho el efecto beneficioso que tiene el aceite de pescado, rico en ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, así como el aceite de oliva, rico en ácidos grasos monoinsaturados —principalmente ácido oleico—. Sin embargo, se ha descrito un efecto negativo por parte de los ácidos grasos de la serie n-6 y de las grasas saturadas. La nutrición constituye un aspecto importante en la vida del paciente canceroso; actualmente, se diseñan fórmulas nutricionales suplementadas con ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, y otros componentes, como la arginina, ARN, lisina, etc., con el fin de paliar los efectos derivados de esta patología. Los resultados demuestran el descenso en la morbilidad, y por tanto, aumento de la calidad de vida, un descenso de la mortalidad, y una disminución en los costes relacionados.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:44-54)

Palabras clave: Ácidos grasos. Cáncer de mama. Cáncer colorrectal. Cáncer de próstata. Nutrición enteral.

Introducción

Una neoplasia es un desorden en el crecimiento celular, caracterizado por una proliferación excesiva, alterada e incontrolada de las células que no guarda relación alguna con las demandas fisiológicas del órgano implicado, dando como resultado una masa anormal

Correspondencia: M. del Carmen Ramírez-Tortosa
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos
Universidad de Granada
Ramón y Cajal, 4
18071. Granada. España
E-mail: mramirez@ugr.es

DIETARY LIPIDS AND CANCER

Abstract

Cancer is one of the main causes of death in Western countries. Among the factors that contribute to the appearance of this disease, diet has a fundamental role, and specifically fats are the main component related to the increase in the incidence of cancerous diseases, particularly breast, colon-rectal, and prostate cancer. From dietary lipids, much attention has been given to the beneficial effects of fish oil, rich in polyunsaturated fatty acids n-3 serie, as well as of olive oil, rich in monounsaturated fatty acids —primarily oleic acid. On the contrary, a negative effect has been reported for polyunsaturated fatty acids n-6 serie and for saturated fatty acids. Nutrition constitutes an important aspect of the life of cancer patients. Currently, nutritional formulas are being designed with supplements of polyunsaturated n-3 fatty acids and other components such as arginine, RNA, lysine, etc., with the aim of ameliorating the effects of this pathology. The results demonstrate the lower morbidity and therefore improved quality of life, a decline in mortality, and a reduction in related costs.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:44-54)

Key words: Fatty acids. Breast cancer. Colon-rectal cancer. Prostate cancer. Enteral nutrition.

(tumor) procedente de los tejidos originales¹. El proceso canceroso pasa por una serie de fases: iniciación, promoción, y progresión² (fig. 1). La neoplasia puede ser benigna o maligna, siendo ésta última la que se conoce como cáncer, caracterizado por un rápido crecimiento, invasión y destrucción de los tejidos adyacentes y una diseminación por todo el organismo (metástasis), que es la responsable en la mayoría de los casos de la muerte del individuo afectado³.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados donde además su incidencia es creciente⁴. La dieta se considera uno de los principales factores ambientales que contribuyen a la aparición de esta enfermedad junto con factores metabólicos y genéticos^{2,5,6}. Se estima que aproximadamente un ter-

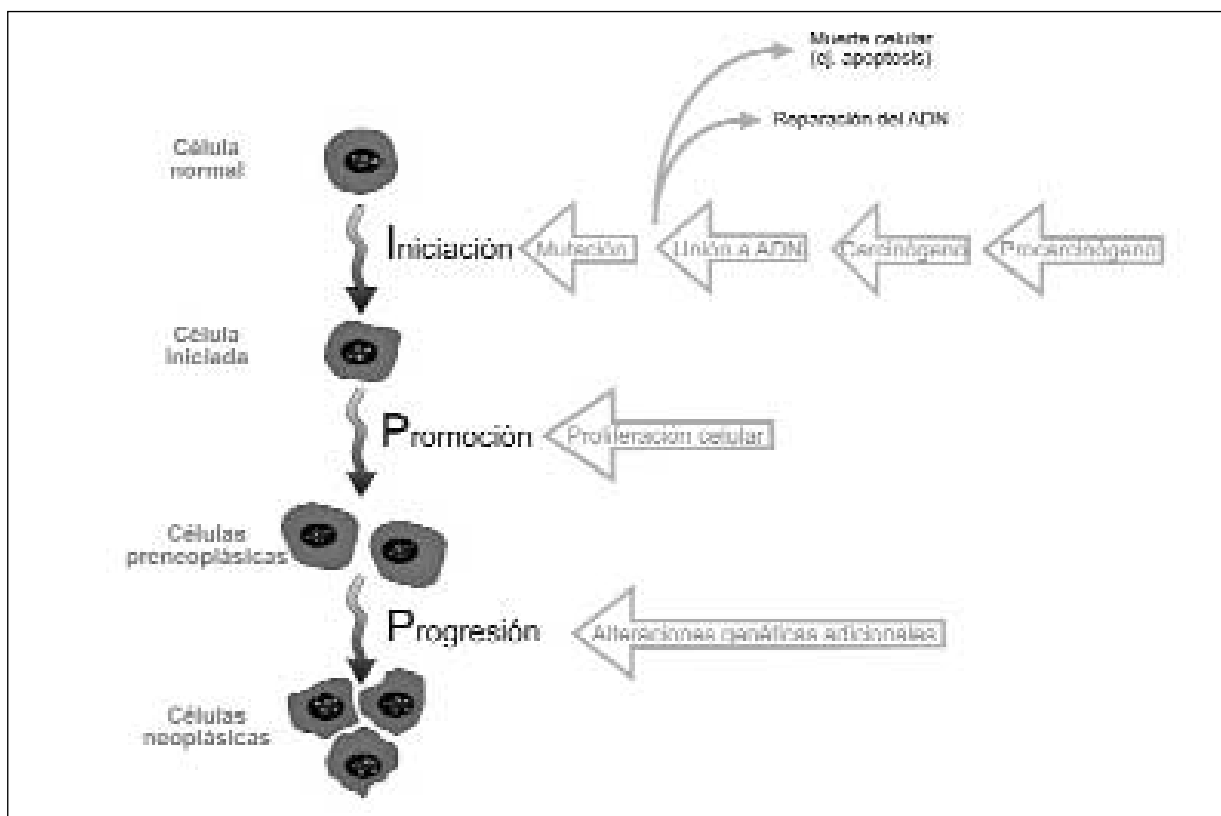


Fig. 1.—Etapas del cáncer.

cio de todos los cánceres (o lo que es igual, 3 ó 4 millones de casos en todo el mundo) son originados por una dieta inadecuada y éstos podrían reducirse mediante acciones individuales y sociales⁷, concretamente, se ha relacionado el consumo de lípidos de la dieta con un mayor riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer⁸.

En general, los estudios experimentales en modelos animales aportan resultados claros y relativamente reproducibles, ya que este tipo de estudios se llevan a cabo bajo las mismas condiciones alimentarias y fisiológicas que las que ocurren en la especie humana. El problema es que los resultados no son directamente extrapolables a humanos. Por otra parte, los estudios realizados en cultivos celulares aportan avances técnicos pero al carecer de las condiciones de la regulación fisiológica, los resultados que se obtienen pueden diferir en mucho con los obtenidos *in vivo*. En cuanto a los estudios epidemiológicos, éstos son contradictorios. Por una parte los estudios ecológicos establecen una relación positiva entre el consumo *per cápita* de grasa y el porcentaje de muertes por cáncer. Es notable que países con una dieta Mediterránea presenten valores medios para esos cánceres. Sin embargo, esa relación no queda definitivamente clara si atendemos a los estudios de casos-control y de cohortes, esto se puede deber al bajo número de efectividad de éstos últimos estudios en comparación con los internacionales¹.

Numerosos estudios epidemiológicos en humanos así como experimentos en animales de laboratorio, han implicado de forma directa a la grasa de la dieta como uno de los componentes de la misma relacionado con un aumento del riesgo de padecer ciertos tipos de cánceres, especialmente de mama, colon y recto, próstata y ovarios^{5,9}, aunque ciertos estudios sugieren que no es la cantidad sino la calidad de la grasa lo realmente importante en el desarrollo de esta enfermedad¹⁰. El hecho de que esta relación no exista en todos los cánceres, sugiere una acción específica de los lípidos de la dieta, más allá de su aporte calórico¹. Ciertos investigadores han demostrado que la ingesta excesiva de grasas y/o calorías promueven la promoción del cáncer en la mayoría de los tejidos examinados¹¹⁻¹³. Estudios realizados en roedores indican la modificación del porcentaje y número de varios tumores que pueden desarrollar dichos animales mediante la modificación de la composición lipídica de la dieta administrada¹⁴.

De forma similar, se han descrito diferencias a nivel internacional en cuanto al porcentaje de cáncer y su altísima relación con las diferencias en la ingesta de grasas a través de la dieta¹⁴. Así, se ha observado una menor incidencia de diversos tipos de cánceres en países del área mediterránea que en otros del norte de Europa y Estados Unidos, aspecto que llama la atención si tenemos en cuenta que la ingesta media de grasa en los países mediterráneos es, en algunos casos, muy

superior. Esto se debe fundamentalmente a que la grasa mayoritaria en los países Mediterráneos es el aceite de oliva, en el que predomina el ácido oleico, a diferencia de la grasa poliinsaturada de la serie n-6 que es mayoritaria en los países antes mencionados⁴.

Antes de profundizar en el efecto de los lípidos procedentes de la dieta y el cáncer, hay que señalar que los estudios se centran en los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de la serie n-3, también llamados omega-3, AGPI de la serie n-6 y en los ácidos grasos saturados (AGS), aunque éstos últimos en menor medida.

Cabe destacar que existe una correlación entre la absorción de ciertos compuestos del aceite de oliva y la protección frente a diferentes patologías como el cáncer de mama, o en la piel, mientras que aquellos compuestos que no se absorben llegando a las partes distales del intestino pueden impedir la aparición de cáncer colorrectal^{15,16}. Por otra parte, investigaciones realizadas por Menéndez y cols.¹⁷, han demostrado que el ácido oléico (18: 1n-9) es capaz de inhibir la sobreexpresión del oncogen *Her-2/neu*, característico de los tumores mamarios, actuando de forma sinérgica con la inmunoterapia utilizada para activar la apoptosis de las células cancerosas, aportando un mecanismo molecular novedoso por el cual los ácidos grasos pueden controlar el comportamiento maligno del cáncer de mama

y contribuir a su tratamiento. No obstante, hay estudios contradictorios en relación al posible efecto del ácido oleico sobre las etapas de promoción, progresión y metástasis, ya que, unos describen un papel supresor de dicho ácido graso mientras que otros indican ausencia de efecto⁴.

Estudios ecológicos han demostrado la relación existente entre un consumo elevado de pescado *per cápita* y un descenso en la incidencia del cáncer en la población^{18,19}. Al igual que una alimentación pobre en pescado y más rica en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) n-6 entre mujeres japonesas durante pasadas décadas se ha acompañado de un aumento en las tasas de cáncer de mama²⁰. Sin embargo, estudios epidemiológicos de tipo caso control o cohortes no han conseguido conclusiones claras sobre el papel protector resultante del consumo de aceite de pescado o AGPI n-3 frente al cáncer²⁰, aunque otros trabajos concluyen estableciendo una asociación inversa entre la ingesta de AGPI n-3 y pescado con el cáncer de mama²¹, próstata²², de endometrio²³ y de ovario²⁴.

Existe una gran variedad de experimentos animales e *in vitro* que muestran la capacidad de suprimir el desarrollo de la mayoría de los cánceres por parte de los AGPI n-3 —ácido eicosapentaenoico (EPA, 20: 5n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22: 6n-3)—, como son el cáncer de mama, colon, próstata, hígado y pán-

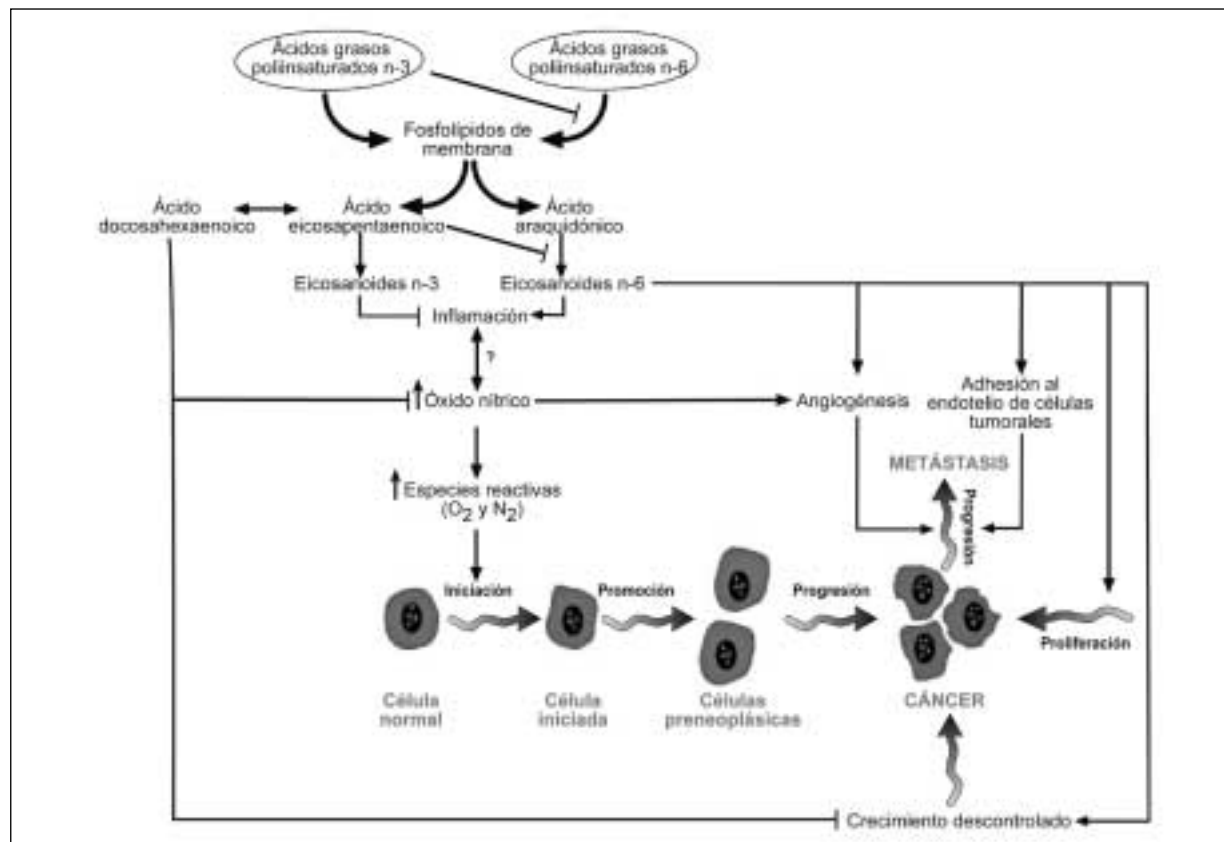


Fig. 2.—Hipótesis de los mecanismos por los que los ácidos grasos de la serie n-3 y n-6 suprimen o promueven la carcinogénesis, respectivamente (modificado de Lasson y cols.)²⁰.

creas, además de reducir el crecimiento de líneas celulares tumorales de mama, colon, páncreas, melanoma y leucémicas^{8,25,26}. Por otra parte, se ha demostrado la capacidad anticancerosa del ácido linoleico conjugado tanto en modelos de carcinogénesis en roedores como en líneas tumorales humanas, demostrando que inhibe la iniciación o promoción tumoral²⁶ además de la posible influencia en la progresión del cáncer²⁷.

Dicho efecto inhibitorio de la promoción y progresión de la carcinogénesis se debe a una serie de mecanismos moleculares, estos son (fig. 2): 1) Supresión de la biosíntesis de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA, 20: 4n-6), aspecto que influye en la alteración de la respuesta inmune a las células cancerosas y en la modulación de la inflamación, proliferación celular apoptosis, metástasis, y angiogénesis; 2) Influencia en la actividad de factores de transcripción, expresión génica, y transducción de señales, lo que conlleva cambios en el metabolismo, crecimiento, y diferenciación celular; 3) Alteración del metabolismo de estrógenos, lo que conlleva una reducción del crecimiento celular estimulada por estrógenos; 4) Aumento o disminución de la producción de radicales libres y especies reactivas del oxígeno. Algunos investigadores se basan en estudios como el realizado por Cosgrove y cols., quienes demuestran la oxidación de ácidos grasos insaturados en sistemas homogéneos²⁸ para afirmar que los AGPI n-3 promueven la peroxidación lipídica y por tanto la promoción del cáncer. Mientras que otros investigadores como Okuyama y cols.²⁹, concluyen sus estudios indicando que comparado con los AGPI n-6, la ingesta de n-3 suprime la generación de radicales libres en enfermedades como el cáncer, envejecimiento, y aterosclerosis, sugiriendo que dicha peroxidación lipídica *in vitro* no se corresponde con los resultados obtenidos *in vivo*, y 5) Implicación en mecanismos relacionados con la sensibilidad a la insulina y la fluidez de la membrana²⁰.

De forma análoga, los AGPI n-6 promueven la carcinogénesis (fig. 2). En una célula tumoral suelen estar sobreexpresadas la lipooxigenasa (LPO), ciclooxigenasa 2 (COX-2), y la fosfolipasa A₂. Los AGPI n-6 generan una sobreproducción de eicosanoides derivados del AA, aumentan el proceso inflamatorio, estimulan la angiogénesis, reducen la apoptosis, aumentan la proliferación y la adhesión de moléculas tumorales al endotelio, conduciendo a la generación del cáncer y a su metástasis²⁰.

En resumen, hay que destacar la importancia de una ingesta de ácidos grasos en proporciones adecuadas, y para que haya protección frente al desarrollo del cáncer se necesita una ingesta de AGPI n-3 y n-6 en una proporción n-3: n-6 de 1: 1 ó 1: 2³⁰. De un modo u otro, todos los expertos están de acuerdo en la necesidad de rebajar el cociente n-6/n-3, incluso hay autores que indican que, además de disminuirlo, es necesario aumentar el cociente n-9/(n-3 + n-6)⁴.

El efecto beneficioso de los AGPI n-3 tiene una gran aplicación clínica, éstos, formando parte de productos

comerciales diseñados por las industrias farmacéuticas son administrados por vía enteral (mediante sondas nasogástricas o incluso mediante enterostomías realizadas a los pacientes) con el fin de ejercer sus efectos "farmacológicos" en situaciones cancerosas.

Los lípidos de la dieta se han asociado de forma particular con los cánceres de mama, colon-recto³¹ y próstata, y entre ellos, la tumorigénesis mamaria ha sido, hasta ahora, la más exhaustivamente estudiada¹.

Por todo ello nos vamos a centrar sobre todo en los cánceres de mama, colorrectal, y de próstata, ya que, según la literatura científica son los más relacionados con la dieta.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es la patología más común entre todas las mujeres del mundo, constituyendo el 10% de todos los cánceres. Se estima que anualmente surgen más de 1,1 millón de nuevos casos de esta enfermedad, lo que viene a representar aproximadamente un 20% de todas las patologías en mujeres³². Las tasas de incidencia de la carcinogénesis mamaria son de aproximadamente 90-130 por 100.000 mujeres en los países desarrollados y de aproximadamente de 10-60 por 100.000 mujeres en los países en desarrollo³².

Entre los factores de riesgo bien establecidos y no modificables encontramos la edad, el género, antecedentes familiares etc.³³. Sin embargo, hay otros modificables que están relacionados con el ambiente y el estilo de vida y que son muy interesantes. Idea que se soporta si atendemos a aquellos estudios migratorios que demuestran que, cuando los individuos se mudan a otros países con una incidencia mucho más baja de cáncer de mama que los de procedencia, las tasas de incidencia de estas personas se hacen comparables con las existentes en el nuevo país³⁴.

Ya desde 1942, cuando Tannenbaum demostró que la incidencia de cáncer de mama era mayor en ratones alimentados con una dieta suplementada con grasa³⁵, los estudios (experimentales y epidemiológicos) que han ido surgiendo con el fin de establecer la relación entre los lípidos de la dieta y el cáncer han aumentado.

Los estudios epidemiológicos que a continuación se presentan generan gran contradicción, aspecto que ya ha sido puntualizado con anterioridad. Numerosos estudios ecológicos realizados en distintos países han establecido una relación positiva entre el consumo *per cápita* de grasa animal y la incidencia de cáncer de mama, sobre todo en mujeres postmenopáusicas^{5,36}, lo cual no ocurre cuando se consume aceite de oliva, es más, el grado de incidencia en los países mediterráneos es relativamente bajo comparado con la mayoría de los países occidentales³⁷.

Han sido muchos los estudios tipo caso-control que se han llevado a cabo con el fin de relacionar el consumo de grasa con el incremento del riesgo de padecer cáncer de mama. Sin embargo los resultados obtenidos

son contradictorios, puesto que, unos estudios afirman de forma categórica que no existe relación alguna, o que si existe relación ésta no es aparente, o una relación no significativa, o bien una fuerte relación^{14,34,38}.

Si hacemos una revisión de los estudios ecológicos, podemos comprobar como hay unos que establecen una relación positiva entre el consumo de grasa total y el riesgo de padecer cáncer de mama³⁹, otros encontraron una relación positiva no significativa⁴⁰ y otros no encuentran relación alguna⁴¹.

El argumento utilizado por los científicos para explicar estos resultados contradictorios en los estudios epidemiológicos es que, en la relación entre el consumo de grasa y el riesgo de sufrir cáncer de mama es más importante el tipo de grasa que la cantidad total ingerida³⁴. Por esta razón nos centraremos en el efecto de las grasas saturadas, AGPI n-3 y n-6, y AGMI, sobre el riesgo de padecer esta patología.

El elevado consumo de grasas saturadas se relaciona de forma positiva con un incremento en el riesgo de cáncer de mama, hecho que ha quedado patente mediante numerosos estudios⁴².

Han sido muchos los trabajos que han intentado dilucidar la relación entre el consumo de AGMI y el riesgo de cáncer de mama, en su mayoría referentes al ácido oleico, y los resultados muestran una relación inversa³⁸. Estudios de casos-controles realizados en España⁴³, Italia⁴⁴, y Grecia³⁷ afirmaron que el consumo de aceite de oliva está relacionado con una reducción significativa de entre el 14 y el 34% en el riesgo de cáncer de mama. No obstante, Elahi y cols., afirman que los AGMI totales y el ácido oleico están significativamente asociados con un incremento en el riesgo de cáncer de mama⁴⁵.

Por otra parte, varios estudios han analizado la posible relación del cociente de AGPI n-3/n-6 y el posible papel que pueden jugar en el riesgo del cáncer de mama⁴⁶, la mayoría de ellos han observado que un cociente de AGPI n-3/n-6 más alto puede reducir el riesgo de cáncer de mama^{21,46}. En 1989, Kaizer y cols., observaron una asociación negativa entre el consumo de pescado rico en AGPI n-3 y la incidencia de cáncer de mama¹⁸. La relación existente entre los AGPI n-3 y n-6 con esta patología ha sido muy estudiada, y en muchas revisiones, como la realizada por Binukumar y Mathew, queda patente la moderada asociación inversa entre la carcinogénesis mamaria y el consumo de AGPI n-3, al igual que la moderada asociación positiva entre los AGPI n-6 y el riesgo de este tipo de cáncer³⁸.

Los estudios experimentales llevados a cabo muestran que los AGPI de la serie n-6, fundamentalmente el ácido linoleico (18: 2n-6) son los principales promotores de carcinogénesis^{8,47}, promoción asociada a que provoca el aumento en la expresión de COX-2, aspecto en que se diferencia de los AGPI de la serie n-3, que la disminuyen⁴⁸. En relación a este hecho, Escrich y cols., comprobaron como una dieta con alto contenido en AGPI n-6 mostraba una alta capacidad estimulante de

carcinogénesis mamaria experimental⁴⁹, aspecto corroborado por otros estudios^{13,50}. Dentro de esta familia de AGPI, el ácido α -linolénico (18: 3n-6) es una excepción dado que se le han encontrado propiedades anti-proliferativas⁵¹. Además, el ácido linoleico conjugado podría tener un efecto inhibitor en el cáncer de mama^{26,27}.

En referencia a los AGPI de la serie n-3 (ácido α -linolénico, DHA y EPA), los estudios llevados a cabo muestran un efecto inhibitor del crecimiento tumoral mamario y metástasis, tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*^{8,47,52}. Los mecanismos biológicos de los AGPI n-3 en la carcinogénesis mamaria incluyen una inhibición de la producción de eicosanoides⁵², disminución de la producción de COX-2⁴⁸, alteración de la respuesta de la proteína kinasa C al estímulo por hormonas y factores de crecimiento⁵³, cambio en la expresión de genes a través de rutas mediadas por PPAR⁵⁴, disminución de la expresión del factor nuclear NF- α y inducción de la apoptosis celular²⁰.

En el cáncer de mama experimental, las grasas saturadas ejercen un papel promotor de la carcinogénesis, aunque eso sí, menos potente que el ejercido por los AGPI n-6, efecto similar al que producen los ácidos grasos *trans*¹.

Los AGMI, fundamentalmente el ácido oleico, han dado resultados muy diferentes, desde un efecto no-promotor, pasando por un efecto débilmente promotor hasta un cierto efecto protector^{13,14}. Estudios como el de Costa y cols., han descrito cierta actividad mitótica por parte del ácido oleico, que podría ser debido al aumento de la ingesta calórica asociada al consumo de aceite de oliva⁵⁵. Ha quedado demostrado el papel modulador, posiblemente protector, del aceite de oliva virgen extra en la aparición y progresión de cáncer de mama experimental, mostrando un mayor tiempo de latencia, menor incidencia y menor multiplicidad tumoral en los animales usados en los modelos animales, sin embargo solo se produce una progresión más lenta, no una regresión tumoral¹. Menéndez y cols., describieron el efecto promotor de la apoptosis por parte del ácido oleico en líneas celulares de cáncer de mama humanas como consecuencia de la inhibición de la expresión del oncogén HER-2/neu¹⁷. Anteriormente ya habían observado la capacidad del ácido oleico de potenciar la citotoxicidad del paclitaxel en células MDA-MB-231⁵⁶. Estos resultados sugieren que las dietas con alto contenido en aceite de oliva no presentan por ellas mismas capacidad terapéutica¹³.

Cáncer colorrectal

Desde los años 70 la incidencia de cáncer de colon se ha incrementado en los países occidentales, y se estima que, más de un tercio de los casos están asociados a su dieta⁵⁷. El cáncer colorrectal se ha convertido en la segunda/tercera causa de muerte, tanto en hombres como mujeres, en esos países^{58,59}.

La grasa parece ser uno de los componentes de la dieta más importante en el riesgo de esta patología, asociación aún más fuerte cuando hablamos de las grasas saturadas y animales¹⁴; en referencia a esto, el primer estudio epidemiológico de casos y controles concluyó que la ingesta de grasas estaría relacionada en la patogénesis del cáncer colorrectal¹². A pesar de ello, hay controversia en cuanto a los resultados obtenidos en los estudios epidemiológicos, al igual que lo que ocurre con el cáncer de mama, aspecto por el cual no son los mejores referentes para afirmar o negar dicha relación^{60,61}. En contraposición a esto, los estudios migratorios y los experimentales realizados en modelos animales si que demuestran esa relación grasa total-cáncer colorrectal^{14,57,62}.

Algunos autores han puesto de manifiesto a través de sus estudios que la cantidad, origen (animal o vegetal), y tipo (saturada, monoinsaturada y poliinsaturada) de ácidos grasos influyen sobre ciertos tipos de cáncer colorrectal⁶³, punto que ha sido corroborado por los correspondientes estudios en modelos animales de carcinogénesis colorrectal. Además se ha indicado que dicha influencia del tipo y cantidad de grasa de la dieta se pone de manifiesto durante las fases de promoción y post-iniciación, e incluso durante la fase de iniciación, como parece ocurrir con las grasas saturadas^{1,64}.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el efecto promotor de cáncer colorrectal de una dieta con alto contenido en grasa. Entre estos mecanismos se incluyen el incremento de la concentración de co-carcinógenos, como los ácidos biliares secundarios en el colon por parte de los AGPI de la serie n-6. Estos inducen la proliferación celular mediada por el incremento de la ornitina descarboxilasa epitelial, alteran la composición fosfolipídica de la membrana celular y la síntesis de prostaglandinas y una respuesta inflamatoria local^{60,61}.

Las grasas saturadas son con diferencia las que más influyen en el cáncer colorrectal, estimula la formación tumoral durante las fases de iniciación y promoción⁶¹. Un estudio en ratas demostró que la administración de una dieta con alto contenido en grasa, similar a la dieta media americana y de otros países occidentales, produce lesiones displásicas en el colon⁶².

Los estudios de cohortes y de casos-contróles no han podido demostrar una asociación consistente entre los AGPI de la serie n-6 ingeridos por la dieta y el cáncer colorrectal, al contrario que los experimentales. Tales estudios experimentales muestran un incremento en el riesgo de padecer dicha patología y el consumo de dietas altas en esos ácidos grasos¹. En concreto, el ácido araquidónico puede aumentar dicho riesgo por un aumento en la producción de COX-2, influyendo en el desarrollo del tumor⁶⁵.

Por el contrario, los estudios epidemiológicos, casos-control y experimentales han demostrado el efecto protector de los AGPI n-3. De forma general, estos ácidos grasos se han mostrado como nutrientes anti-carcinogénicos, función que desempeñan a través de diversos mecanismos, protegiendo contra la inicia-

ción y los estadios tempranos del cáncer. Entre los mecanismos se incluyen el descenso en la proliferación celular, potenciación de la apoptosis de las células tumorales, promoción de la diferenciación celular y una limitación en la angiogénesis^{57,65-67}.

Varios estudios ecológicos y de casos-contróles sugieren que el aceite de oliva presenta un efecto protector. Por otra parte, los resultados que revelan los estudios en animales son muy dispares, generalmente muestran que el aceite de oliva no presenta efecto o bien presenta un efecto protector⁶⁸. Estudios realizados en células tumorales de colon⁶⁶ han mostrado que el aceite de oliva induce la apoptosis celular al disminuir la regulación de la expresión de la proteína COX-2, seguido de un incremento en la expresión de la proteína Bcl-2. Además, describe como ese efecto por parte del ácido oleico depende de la línea celular, hecho que hace pensar que el efecto apoptótico del aceite de oliva se debe a otros componentes diferentes del ácido oleico⁶⁶. Sin embargo, en ese mismo estudio el aceite de oliva no inhibió la proliferación celular, a diferencia del aceite de pescado y del DHA y EPA, como se ha visto en ciertos estudios realizados en ratas⁶⁹. Por primera vez, Llor y cols., describieron que, tanto el aceite de pescado, el de oliva y el ácido oleico, son capaces de inhibir la diferenciación celular de células Caco-2⁶⁶. Bartolí y cols., compararon los efectos de una dieta basada en aceite de oliva y una cantidad normal de grasa, con otra dieta con aceite de cártamo, sobre ratas Sprague-Dawley a las que se indujo carcinoma de colon. Los resultados demuestran una prevención de carcinomas de colon y anomalías en la raíz de las criptas, sugiriendo que el aceite de oliva podría tener una actividad quimiopreventiva frente al cáncer de colon⁷⁰. Suzuki y cols., demostraron que el ácido oleico es capaz de inhibir la metástasis pulmonar de células Co-26Lu implantadas en ratones⁷¹.

Al igual que ocurre con el cáncer de mama, el cociente n-3/n-6 ó (n-9 + n-3)/n-6 presenta un papel muy importante en la incidencia de cáncer colorrectal, demostrado tanto por estudios experimentales como en humanos⁶⁰.

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata se ha convertido en el segundo tipo de cáncer diagnosticado en hombres un algunos países occidentales y la cuarta causa de muerte en hombres^{58,59}, representando la segunda causa de muerte en Estados Unidos, sobrepasado sólo por las enfermedades cardiovasculares⁷².

La grasa ha sido, y es, el componente de la dieta objeto de la mayoría de los estudios, aunque la literatura no es tan extensa como ocurre en los anteriores tipos de cáncer¹². Al igual que ocurre con el cáncer de mama y de colon, existe una correlación entre los índices de mortalidad por carcinogénesis de próstata y la ingesta estimada de grasa *per cápita*⁷³.

Tabla I
Efecto de la grasa de la dieta en el cáncer: estudios in vitro e in vivo

| <i>Animal</i> | <i>Fuente grasa</i> | <i>Resultados</i> | <i>Referencias</i> |
|--|---|---|--------------------|
| Ratones desnudos Nor-nu/nu y células de carcinoma mamario humanas MDA-MB-435 | AGPI de la serie n-3 de cadena larga | Inhibición de la proliferación celular e inhibición de los tumores en los ratones | 25 |
| Ratas con tumores mamarios inducidos con DMBA. | AGPI n-6 | Promoción de la carcinogénesis mamaria | 8 |
| Ratas (Sprague-Dawley) con carcinomas de colon inducidos con azoximetano | AO | Se previene el desarrollo de las criptas aberrantes y carcinomas de colon | 70 |
| Ratas (Sprague-Dawley) con tumores mamarios inducidos con DMBA | AM (20%) y AO (17%) + AM (3%) | Los AM incrementan la carcinogénesis mamaria. Los AO inhiben la progresión del tumor. | 13, 49, 50, 55 |
| Células de cáncer colorrectal Caco-2 y HT-29 | AP, AOVE, AcO, AO y AL | Los AP inducen apoptosis e inhiben la proliferación celular. AcO induce apoptosis pero no inhibe la proliferación celular. AL inhibe la proliferación celular no efecto sobre apoptosis. AO induce apoptosis pero no inhibe la proliferación celular. | 66 |
| Línea celular de cáncer de mama SK-Br3 y BT-474 | AcO o AcO + Trastuzumab | AcO suprime la sobreexpresión de HER-2/neu. | 17 |
| Líneas de carcinoma mamario humanas: MDA-MB231, MCF7, T47D | AcO y Paclitaxel; AcO + Paclitaxel | AcO y Paclitaxel aumenta la citotoxicidad del Paclitaxel; Paclitaxel + AcO no tiene efecto. | 56 |
| Ratones C57BL/6 con carcinoma de pulmón (Lewis) | 0,1 ml 60,2 ml AcO | Se inhibe la metástasis en riñón e hígado | 79 |
| Hematoma dR Lh-84-cells | Se induce citotoxicidad con trans10, cis12-ácido linoleico conjugado se trata con AcO | AcO inhibe la citotoxicidad celular inducida vía inhibición de caspasas 3 y 9 | 80 |

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AM: aceite de maíz; AO: aceite de oliva; AcO: ácido oleico; AL: ácido linoleico; AP: aceite de pescado; AOVE: aceite de oliva virgen extra.

Los estudios epidemiológicos no han arrojado datos consistentes sobre la unión entre el consumo de grasa y el aumento en la incidencia y mortalidad⁷⁴. Los análisis ecológicos muestran una asociación positiva entre la grasa saturada y animal y el cáncer de próstata, asociación que se torna débil si hablamos de los AGPI y AGMI¹.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación positiva entre el ácido linoleico y el riesgo de cáncer de próstata, aspecto que no se produce con los AGPI de cadena larga^{75,76}. Ciertos estudios experimentales describen como determinados ácidos grasos y/o sus metabolitos presentan un efecto promotor en el crecimiento tumoral prostático⁷².

En general, los estudios experimentales con animales sugieren, que la grasa de la dieta aumenta el porcentaje y la incidencia de cáncer de próstata. El tipo de grasa también ha mostrado su influencia en el crecimiento de células tumorales de próstata tanto en estudios animales como *in vitro*. El aceite de pescado se nos revela como un supresor del crecimiento tumoral, mientras que los aceites ricos en AGPI como el ácido linoleico y linoléico promueven tal crecimiento^{73,74,77}.

De nuevo, como ocurre con el cáncer de mama y de colon y recto, es necesario recordar la importancia que el cociente n-3/n-6 tiene en el cáncer de próstata⁷³.

En la actualidad no existen evidencias directas que relacionen el consumo de aceite de oliva con una determinada incidencia de este tipo de cáncer. Del mismo modo, hay una ausencia de evidencias experimentales que demuestren, con la suficiente garantía, la posible influencia del aceite de oliva en el cáncer de próstata, aunque ciertos estudios en células han descrito la generación de menores cantidades de PGE₂ por parte del ácido oleico que por el linoleico y otros AGPI⁴.

Otros tipos de cáncer

Los estudios realizados para constatar una asociación entre los lípidos de la dieta y otros tipos de cáncer no han obtenido resultados concluyentes. Belury describe en su trabajo una relación inversa entre el ácido linoleico y el cáncer de piel, acción anticancerosa que ejerce por dife-

rentes mecanismos²⁷. No son muchos los estudios que se centran en otros tipos de cánceres para intentar observar una asociación con los lípidos de la dieta; si se ha comprobado como en una serie de países del mediterráneo hay una relación inversa entre su consumo y la incidencia de cáncer de estómago, pulmón, vejiga, páncreas, y tracto urinario⁴. Además, ciertos estudios epidemiológicos establecen una asociación positiva entre el consumo de grasa y la incidencia de cáncer de ovario⁵. En general, se ha comprobado que el aceite de oliva genera una descenso del cáncer de endometrio, y puede que también de ovario (si atendemos a los niveles más bajos de éste cáncer en Grecia y España respecto al resto de Europa)⁴. Otros trabajos estudian la capacidad que tiene el ácido oleico de suprimir la tumorigénesis mamaria asociada a la inhibición de la producción de PGE² y la inactivación las señales reguladas por las quinasas⁷⁸; por otra parte, Kimura describió que la administración oral de ácido oleico inhibe la metástasis de células de pulmón tumorales (LLC y HMVEC) implantadas en ratones, además de impedir la síntesis de DNA en las células LLC, al contrario que en las HMVEC⁷⁹. Además, el ácido oleico disminuye la citotoxicidad inducida en células de hepatoma dRLh-84 mediante el *trans*10, *cis*12-ácido linoleico conjugado, e inhibe la activación que éste produce sobre las caspasas 3 y 9⁸⁰.

Para finalizar, Moses describe en un estudio que los AGPI n-3 parecen enlentecer la pérdida de peso, e incluso evitar estados de caquexia en los pacientes cancerosos, mejorando su calidad de vida⁸¹. La tabla I muestra un resumen de algunos estudios *in vivo* e *in vitro* realizados con distintos tipos de ácidos grasos sobre el cáncer.

Importancia de la nutrición enteral en el cáncer

La nutrición enteral, consiste en la administración de fórmulas con aporte definido en nutrientes por vía digestiva, bien mediante sondas, catéteres o bien por vía oral a intervalos regulares. Hay que tener bien claro que el uso de la nutrición artificial (NA) sólo se realizará en aquellos casos en los que se hayan agotado los recursos de la dietética y de la suplementación⁸².

La nutrición enteral tiene gran importancia cuando hablamos de los efectos que el cáncer produce *per se* en el enfermo, como es la caquexia. La caquexia cancerosa es un síndrome de alta complejidad asociado a estadios avanzados de la enfermedad, y puede ser causa directa de la cuarta parte de las muertes por cáncer.

La caquexia se caracteriza por una pérdida de peso corporal importante y progresiva, anorexia, astenia, anemia, náuseas crónicas e inmunosupresión. Se genera por dos aspectos fundamentales: aumento de la demanda calórica y malnutrición debido a la anorexia (disminución en la ingesta). La importancia de la caquexia radica en su relación con la prognosis de la enfermedad, siendo desfavorable, y reduciendo la supervivencia del paciente.

Durante el proceso canceroso, hay ciertas situaciones que pueden hacer que las necesidades energéticas del paciente aumenten o disminuyan. Por una parte, la desnutrición, la caquexia cancerosa, el estrés metabiológico en el que se encuentra el paciente (la fiebre aumenta entre un 10 y un 13% por encima de los 37 °C), pérdidas elevadas como consecuencia de la malabsorción, linforragia, etc., y un aumento de gasto energético en reposo (GER), hacen que las necesidades energéticas aumenten. Por otra parte, dichas necesidades energéticas disminuyen a causa de una pérdida en la masa magra corporal, por lo que disminuye el GER, y por una actividad física prácticamente nula; aspectos que compensan el incremento de las necesidades producido por el estrés⁸³.

El uso de la nutrición enteral en el paciente oncológico se ha incrementado en los últimos años, siendo de aplicación normal en pacientes que sufren cáncer de cabeza, cuello o esófago⁸⁴ y cáncer gástrico⁸⁵. Este tipo de nutrición se destina a aquellos pacientes oncológicos que padecen una desnutrición progresiva o riesgo de ella, consecuencia de la terapia antitumoral, malnutrición grave, anorexia severa u otras disfunciones digestivas de alto riesgo. También a pacientes malnutridos no candidatos a la terapia oncológica con funciones digestivas y calidad de vida aceptables⁸². La nutrición enteral dada a los pacientes malnutridos antes de la intervención quirúrgica disminuye las complicaciones postoperatorias, sin embargo, hay que tener en cuenta que no es apta para aquellos que se están en fase de quimio y radioterapia⁸⁶.

En comparación con la nutrición parenteral (NP), la NE presenta numerosas ventajas, como son la fácil administración, menos coste, y menores complicaciones técnicas, metabólicas o infecciosas⁸⁷.

Durante mucho tiempo han ido surgiendo fórmulas para intentar solventar los problemas asociados a la enfermedad cancerígena. Recientemente, se han introducido productos suplementados con nutrientes como la arginina, AGPI de la serie n-3, nucleótidos, ARN, y/o glutamina^{84,85}.

El término “Inmunonutrición” implica la administración de nutrientes, vía enteral o parenteral, en cantidades por encima de lo normal con el fin de conseguir un efecto “farmacológico” a nivel de parámetros inmunes e inflamatorios; a estos nutrientes se les llama “Inmunonutrientes”, y entre ellos encontramos los AGPI de la serie n-3, aminoácidos azufrados, glutamina y arginina^{88,89}. Como sabemos, el cáncer se caracteriza por un estrés oxidativo e inflamatorio y una inmunosupresión elevada, relacionada con la caquexia^{88,89}; por tanto, el uso de este tipo de nutrientes se presenta como una estrategia interesante contra el cáncer, incluso en quimioprevención⁹⁰.

De forma general encontramos que tanto los AGMI como los AGPI de la serie n-3 y los AGMI reducen la sensibilidad a las citocinas y a la respuesta inflamatoria sistémica, efecto opuesto al causado por los AGPI de la serie n-6. Los AGPI de la serie n-3, ácido eicosapentae-

noico y docosahexaenoico, compiten con los AGPI de la serie n-6 en el metabolismo de la COX en la membrana celular y en la producción de eicosanoides. Estos AGPI de la serie n-3 favorecen la producción de prostaglandinas de la serie tres y leucotrienos de la serie cinco dando lugar al descenso en la producción de interleukina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF), e interleukina-6 (IL-6). Además de reducir la estimulación inflamatoria, los eicosanoides n-3 no son inmunosupresores, disminuyendo así las respuestas inmunes proliferativas, producción de anticuerpos y linfocinas, y citólisis mediada por células^{84,85,88,89,91}.

Se han realizado numerosos estudios usando fórmulas de nutrición enteral suplementadas, con el fin de determinar los efectos beneficiosos de éstas sobre el cáncer. De Luis y cols., sometieron a nutrición enteral a 40 pacientes con cáncer de cabeza (16 con cáncer de cavidad oral) y cuello (24 con cáncer de laringe) usando una fórmula suplementada con arginina, nucleótidos y aceite de pescado, durante una media de $21,2 \pm 10,4$ días, una vez que se calcularon las necesidades de los pacientes. Se demostró una disminución de la estancia media en el hospital de un 22%, una mejora de los parámetros bioquímicos nutricionales, presentando pocos efectos secundarios a la nutrición, nula tasa de infección postoperatoria, y un bajo coste⁸⁴.

Gómez Candela estudió los efectos de una fórmula de nutrición enteral indicada para la caquexia cancerosa, enriquecida con EPA, leucina, arginina y metionina. Los efectos atribuibles a dicha fórmula sobre los tumores sólidos son: inhibición de la síntesis del factor movilizador de lípidos (LMF) por el EPA, normalizando el metabolismo y por tanto favoreciendo el mantenimiento de las reservas lipídicas; además, el EPA inhibe la producción del factor inductor de la proteólisis (PIF), se aumenta la síntesis proteica debido a las proteínas y aminoácidos específicos y se aumenta la masa muscular. Por otra parte, el EPA disminuye la producción de citocinas, mejora el apetito, y se favorece la ganancia de peso. Todo ello hace que disminuya la caquexia cancerosa, mejorando la tolerancia al tratamiento y, por ende, la calidad de vida⁹¹.

Farreras y cols., han estudiado el efecto de una inmunonutrición enteral postoperatoria precoz en pacientes que han sufrido cirugía para cáncer gástrico, con el fin de favorecer la cicatrización de la herida quirúrgica. Partieron de un grupo control, al que suministraron una fórmula comercial control y un grupo de estudio, al que le fue administrado una fórmula comercial, indicada para pacientes con politraumatismos, suplementada con AGPI de la serie n-3, arginina y RNA, todo ello, por supuesto, tras el cálculo de las necesidades de los pacientes. Las fórmulas fueron administradas a través de una sonda de alimentación de jejunostomía, 12-18 h después de la intervención quirúrgica, y se mantuvo durante 7 días. Los resultados obtenidos indicaron que, aquellos pacientes que recibieron la fórmula suplementada con AGPI de la serie n-3, arginina, y RNA, mejoraron la

cicatrización, por un aumento en la síntesis de colágeno. Además, disminuyó la morbilidad general, el número de infecciones postoperatorias, y por lo tanto la mortalidad; además, se comprobó que la inmunonutrición mejora la evolución de los parámetros nutricionales⁸⁵.

Estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer, mostraron que una administración diaria de una fórmula enteral como parte del tratamiento, produce un aumento en el peso, masa muscular, mejora de la calidad de vida, aumento del nivel de actividad física, y un incremento de la fuerza en pacientes que ganaron peso⁹². Barber y cols.⁹³, llevaron a cabo un estudio piloto sobre 20 pacientes con cáncer de páncreas sin posibilidad de reseccionar, malnutrición y con pérdida de peso asociada. Se les administraron dos recipientes diarios durante 7 semanas. Se observó un incremento de los niveles de EPA en los fosfolípidos plasmáticos, un aumento significativo del peso (1,0 kg) a las 3 semanas, que se duplicó en la semana 7; la masa grasa, y el agua corporal se mantuvieron estables. Se mejoró la toma de la dieta, el estado funcional (Karnofsky Performance Status), una reducción significativa del GER, y un descenso del PIF. Años más tarde, esos mismos investigadores⁹⁴ describieron que, esa disminución de los niveles en orina del PIF por parte de la fórmula enteral previene la pérdida de masa corporal en algunos pacientes, además del descenso de las IL-1 y IL-6, aspecto antes descrito por Wigmore y cols.⁹⁵, Moses y cols., realizaron un estudio de doble ciego en 19 pacientes con cáncer pancreático, midieron los niveles de actividad física tras la administración de la fórmula enteral, los resultados mostraron que la suplementación de estos pacientes, con la anteriormente mencionada fórmula, incrementa dicha actividad física⁸¹.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Excelentísima Diputación de Jaén. El Dr. José Luis Quiles esta contratado por el Programa Ramón y Cajal del Ministerio de Educación y Ciencia y la Universidad de Granada; y el Ldo. Sergio Granados disfruta de una beca cofinanciada por el Plan Propio de la Universidad de Granada y la Excelentísima Diputación de Jaén.

Referencias

1. Escrich E, Solanas M, Moral R: Olive oil, and other dietary lipids, in cancer: experimental approaches. En: Olive oil and Health (JL Quiles, MC Ramírez-Tortosa & P Yaqoob) CABI Publishing, pp. 317-374, Oxford, UK, 2006.
2. Forman MR, Hursting SD, Umar A, Barret JC: Nutrition and cancer prevention. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:223-54.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases. 7th edn. W.B. Saunders Company, Elsevier Health Science, 1552 pp, Philadelphia, USA, 2004.
4. Quiles JL, Huertas J, Wahle KWJ, Battino M, Mataix J: Aceite de oliva y cáncer. En: Aceite de oliva y salud (Mataix). Universidad de Granada y Puleva Food. pp. 155-188, Granada, 2001.
5. Armstrong B, Doll R: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15:617-631.

6. Willett WC: Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:3-8.
7. Colditz GA, Samplin-Salgado M, Ryan CT, Dart H, Fisher L, Tokuda A, Rockhill B: Harvard Center for Cancer Prevention. Harvard report on cancer prevention, volume 5: fulfilling the potential for cancer prevention: policy approaches. *Cancer Causes and Control* 2002; 13:199-212.
8. Bartsch H, Nair J, Owen RW: Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emergin evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999; 20:2209-2218.
9. Carroll KK: Dietary fats and cancer. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:1064S-1067S.
10. Bartsch H, Nair J, Owen RW: Exocyclic DNA adducts as oxidative stress markers in colon carcinogenesis: potential role of lipid peroxidation, dietary fat and antioxidants. *Biol Chem* 2002; 383:915-921.
11. Birt DF, Kris ES, Choe M, Pelling JC: Dietary energy and fat effects on tumor promotion. *Cancer Res* 1992; 52:2035S-2039S.
12. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research: food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: *American Institute for Cancer Research*; 1997.
13. Solanas M, Hurtado A, Costa I, Moral R, Menéndez JA, Colomer R, Escrich E: Effects of high olive oil diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet. *Int J Oncol* 2002; 21:745-753.
14. Kushi L, Giovannucci E: Dietary fat and cancer. *Am J Med* 2002; 113:63S-70S.
15. Owen RW, Haubner R, Wurtele G, Hull E, Spiegelhalder B, Bartsch H: Olives and olive oil in cancer prevention. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13:319-326.
16. Pérez-Jiménez F, De Cienfuegos GA, Badimon L y cols.: Documento Consenso, Jaén (España). International conference on the healthy effect of the olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:421-424.
17. Menéndez JA, Vellón L, Colomer R, Lupu R: Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erbB-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Ann Oncol* 2005; 16:359-371.
18. Kaizer L, Boyd NF, Kriukov V, Tritchler D: Fish consumption and breast cancer risk: and ecological study. *Nutr Cancer* 1989; 12:61-68.
19. Sasaki S, Horacek M, Kesteloot H: An ecological study of the relationship between dietary fat intake and breast cancer mortality. *Prev Med* 1993; 22:187-202.
20. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A: Dietary long chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 935-45.
21. Maillard V, Bougoux P, Ferrari P y cols.: n-3 and n-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer* 2002; 98:78-83.
22. Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB y cols.: A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:64-7.
23. Terry P, Wolk A, Vainio H, Weiderpass E: Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer: a nationwide case control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:143-145.
24. Bosetti C, Negri E, Franceschi S y cols.: Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2001; 93:911-915.
25. Rose DP, Connolly JM: Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999; 83:217-44.
26. Field CJ, Schley PD: Evidence for potential mechanisms for the effect of conjugated linoleic acid on tumor metabolism and immune function: lessons from n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:1190S-8S.
27. Belury MA: Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J Nutr* 2002; 132:2995-2998.
28. Cosgrove JP, Church DF, Pryor WA: The kinetics of the auto-oxidation of polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 1987; 22:299-304.
29. Okuyama H, Kobayashi T, Watanabe S: Dietary fatty acids: the n-6/n-3 balance and chronic elderly diseases. Excess linoleic acid and relative n-3 deficiency syndrome seen in Japan. *Prog Lipid Res* 1996; 35:409-457.
30. Simopoulos AP: The Mediterranean diets: what is so special about the diet of Greece? scientific evidence. *J Nutr* 2001; 131:3065-3073.
31. Willett WC: Epidemiologic studies of diet and cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1990; 7:93-97.
32. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Estimating the world cancer burden: Globocon 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.
33. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E: Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2:133-140.
34. Duncan AM: The role of nutrition in the prevention of breast cancer. *AACN Clinical Issues* 2004; 15:119-135.
35. Tannenbaum A: The genesis and growth of tumors. III Effects of a high fat diet. *Cancer Research* 1942; 2:468-475.
36. Prentice RL, Sheppard L: Dietary fat and cancer: consistency of the epidemiologic data, and disease prevention that may follow from a practical reduction in fat consumption. *Cancer Causes and Control* 1990; 1:81-97.
37. Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S y cols.: Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:110-116.
38. Binukumar B, Mathew A: Dietary fat and risk of breast cancer. *World J Surg Oncol* 2005; 3:45.
39. Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareman N, Khaw KT, Day N: Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer. *Lancet* 2003; 362:212-214.
40. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC: Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1079-1085.
41. Byrne C, Rockett H, Holmes MD: Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer risk: lack of an association among postmenopausal women with no history of being breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:261-265.
42. Do MH, Lee SS, Jung PJ, Lee MH: Intake of dietary fat and vitamin in correlation to breast cancer risk in Korean women: a case control study. *J Korean Med Sci* 2003; 18:534-540.
43. Martín-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L y cols.: Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994; 58:774-780.
44. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L: Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes and Control* 1995; 6:545-550.
45. Elahi-Saadatian M, Norat T, Goudable J, Riboli E: Biomarkers of dietary fat intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2004; 111: 584-591.
46. Goodstine SL, Zheng T, Holford TR, Ward BA, Carter D, Owens PH, Mayne ST: Dietary (n-3)/(n-6) fatty acid ratio: possible relationship to premenopausal but not to post-menopausal breast cancer risk in US women. *J Nutr* 2003; 133:1409-1414.
47. Stoll BA: n-3 fatty acids and lipid peroxidation in breast cancer inhibition. *Br J Nutr* 2002; 87:193-198.
48. Badawi AF, El-Sohemy A, Stephen LL, Ghoshai AK, Archer MC: *Carcinogenesis* 1998; 19:903-910.
49. Escrich E, Solanas M, Soler M, Ruiz De Villa MC, Sánchez JA, Segura R: Dietary polyunsaturated n-6 lipids effects on the growth and fatty acid composition of rat mammary tumors. *J Nutr Biochem* 2001; 12:536-549.
50. Moral R, Solanas M, García G, Colomer R, Escrich E: Modulation of EGFR and neu expression by n-6 and n-9 high fat in experimental mammary adenocarcinomas. *Oncol Rep* 2003; 10:1417-1424.
51. Kenny FS, Gee JM, Nicholson RI, Ellis IO, Morris TM, Watson SA, Bryce RP, Robertson JF: Effect of dietary GLA+/- tamoxifen on the growth, ER expression and fatty acid profile of

- ER positive human breast cancer xenografts. *Int J Cancer* 2001; 92:342-347.
52. Rose DP, Connolly JM, Coleman M: Effect of n-3 fatty acids on the progression of metastases after excision of human breast cancer cell solid tumors growing in nude mice. *Clin Cancer Res* 1996; 2:1751-1756.
 53. Platet N, Prevostel C, Derocq D, Joubert D, Rochefort H, Garcia M: Breast cancer cell invasiveness: correlation with PKC activity and differential regulation by phorbol ester in ER positive and negative cells. *Int J Cancer* 1998; 75:750-756.
 54. Jump DB, Clarke SD, Thelen A, Liimatta M, Ren B, Badin MV: Dietary fat, genes and human health. *Med Biol* 1997; 42:167-176.
 55. Costa I, Moral R, Solanas M, Escrich E: High-fat corn oil diet promotes the development of high histologic grade rat DMBA-induced mammary adenocarcinomas, while high olive oil diet does not. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86:225-235.
 56. Menéndez JA, Del Mar Barbadic M, Montero S, Sevilla E, Escrich E, Solanas M y cols.: Effects of gamma-linolenic acid and oleic acid on paclitaxel cytotoxicity in human breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2001; 37:402-413.
 57. Roynette EC, Calder PC, Dupertuis YM, Pichard C: n-3 polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clin Nutr* 2004; 23:139-151.
 58. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM: GLOBOCAN 2002: *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 2.0*. IARC CancerBase n° 5. IARC Press, Lyon. <http://www-dep.iarc.fr>
 59. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Chafoor A y cols.: Cancer Statistics. *CA: a Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
 60. Jonquera-Plaza F, Culebras-Fernández JM.: Alimentación y cáncer colorrectal. *Nutr Hosp* 2000; 15:3-12.
 61. Corrêa Lima MP, Gomes-da-Silva MHG: Colorectal cancer: lifestyle and dietary factors. *Nutr Hosp* 2005; 20:235-241.
 62. Rao CV, Hirose Y, Indranie C, Reddy BS: Modulation of experimental colon tumorigenesis by types and amounts of dietary fatty acids. *Cancer Res* 2001; 61:1927-1933.
 63. Howe GR, Aronson KJ, Benito E y cols.: The relationship between dietary fat intake and risk of colo-rectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes and Control* 1997; 8:215-228.
 64. Llor X, Cabré E, Gassull MA: The effect of olive oil on inflammatory bowel disease. En: *Olive oil and Health* (JL Quiles, MC Ramírez-Tortosa & P Yaqoob) CABI Publishing. pp. 309-316. Oxford, UK, 2006.
 65. Rivas García F, Giménez Martínez R: Ácidos grasos: importancia en el cáncer colorrectal. *Nutr Clin* 2004; 24:51-54.
 66. Llor X, Pons E, Roca A, Álvarez M, Mañé J, Fernández-Bañares J, Gassull MA: The effects of fish oil, olive oil, oleic acid and linoleic acid on colorectal neoplastic process. *Clin Nutr* 2003; 22:71-79.
 67. Reddy BS: Omega-3 fatty acids in colorectal cancer prevention. *Int J Cancer* 2004; 112:1-7.
 68. Stark AH, Madar Z: Olive oil as a functional food: epidemiology and nutritional approaches. *Nutrition Reviews* 2002; 60:170-176.
 69. Lathman P, Lund EK, Johnson IT: Dietary n-3 PUFA increases the apoptotic response to 1,2-dimethylhydrazine, reduces mitosis and suppresses the induction of carcinogenesis in the rat colon. *Carcinogenesis* 1999; 20:645-650.
 70. Bartolí R, Fernández-Bañares F, Navarro E, Castellá E, Mañé J, Álvarez M y cols.: Effect of the olive oil on early and late events of colon carcinogenesis in rats: modulation of arachidonic acid metabolism and local prostaglandin E(2) synthesis. *Gut* 2000; 46:191-199.
 71. Suzuki I, Iigo M, Ishikawa C, Kuhara T, Asamoto M, Kunitomo T y cols.: Inhibitory effects of oleic and docosahexaenoic acids on lung metastasis by colon-carcinoma-26 cells are associated with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 activities. *Int J Cancer* 1997; 73:607-612.
 72. Willis MS, Wians Jr FH: The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances. *Clin Chim Acta* 2003; 330:57-83.
 73. Terry PD, Terry JB, Rohan TE: Long-chain (n-3) fatty acid intake and risk of cancers of the breast and the prostate: recent epidemiological studies, biological mechanisms, and directions for future research. *J Nutr* 2004; 134:3412S-3420S.
 74. Shirai T, Asamoto M, Takahashi S, Imaida K: Diet and prostate cancer. *Toxicology* 2002; 181-182:89-94.
 75. De Lorgeril M, Salen P: alpha-linolenic acid, coronary heart disease, and prostate cancer. *J Nutr* 2004; 134:3385.
 76. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC, Giovannucci E: Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:204-216.
 77. Astorg P: Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Causes and Control* 2004; 15:367-386.
 78. Yamaki T, Yano T, Satoh H, Endo T, Matsuyama C, Kumagai H y cols.: High oleic acid oil suppresses lung tumorigenesis in mice through the modulation of extracellular signal-regulated kinase cascade. *Lipids* 2002; 37:783-788.
 79. Kimura Y: Carp oil or oleic acid, but not linoleic acid or linolenic acid, inhibits tumor growth and metastasis in Lewis lung carcinoma-bearing mice. *J Nutr* 2002; 132:2069-2075.
 80. Yamasaki M, Chujo H, Nou S, Tachibana H, Yamada K: Alleviation of the cytotoxic activity induced by trans10, cis12-conjugated linoleic acid in rat hepatoma dRLh-84 cells by oleic or palmitoleic acid. *Cancer Lett* 2003; 196:187-196.
 81. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC: Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004; 8:996-1002.
 82. De Cos Blanco AI: Estrategia nutricional en el paciente oncológico: ¿nutrición enteral o parenteral?. *Nutrición Clínica* 2004; 24:58-60.
 83. Camarero E: Necesidades y recomendaciones dietéticas en el paciente oncológico. *Nutrición Clínica* 2004; 24:36-38.
 84. De Luis D, Cabezas G, Terroba C, Aller R, Cuéllar L: Nutrición enteral con una fórmula suplementada con arginina, nucleótidos y aceite de pescado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Nutrición Clínica* 2000; 20:17-22.
 85. Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, González JA: Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clin Nutr* 2005; 24:55-65.
 86. Giralt J: Soporte nutricional: objetivos y justificación. *Nutrición Clínica* 2004; 24:33-35.
 87. Souba WW: Nutritional support. *N Engl J Med* 1997; 336:41-48.
 88. Philpott M, Ferguson LR: Immunonutrition and cancer. *Mutat Res* 2004; 551:29-42.
 89. Grimble RF: Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:216-222.
 90. Fujiki H, Suganuma M, Imai K, Nakachi K: Green tea: cancer preventive beverage and/or drug. *Cancer Letter* 2002; 188:9-13.
 91. Gómez Candela C: Soporte nutricional ¿convencional o específico? *Nutrición Clínica* 2004; 24:45-50.
 92. Fearon KCH, Von Meyenfeldt MF, Moses AGW y cols.: Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia. *Gut* 2003; 53:1479-1486.
 93. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KC: Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci* 2000; 98:389-99.
 94. Barber MD, Fearon KC, Tisdale MJ y cols.: Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer* 2001; 40:118-124.
 95. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Ross JA: Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci* 1997; 92:215-221.