

Salvado de trigo y cáncer de mama: Revisitando la hipótesis del estrógeno

Juan Pablo Peña-Rosas, Sharon Rickard, SungSoo Cho

Dpto. de Asuntos Científicos- Kellogg's América Latina. University of Toronto, Canadá y Kellogg Institute, Michigan

RESUMEN. El cáncer de mama es el cáncer de mayor relevancia entre las mujeres de América Latina. Muchos estudios han evaluado los mecanismos hormonales relacionados con el cáncer de mama, aunque los nuevos enfoques están orientados a factores que puedan ser potencialmente utilizados individualmente para lograr una reducción del riesgo. El salvado de trigo parece mostrar el efecto protector consistente en la carcinogénesis mamaria. El salvado de trigo, además de tener altos niveles de fibra insoluble, también contiene ácido fítico y ligninas, fitoquímicos que han demostrado inhibir el crecimiento *in vitro* e *in vivo* del cáncer mamario. El efecto protector del salvado de trigo en la carcinogénesis mamaria es mayor en la fase promocional y cuando es agregado a una dieta alta en grasas. Dosis de salvado de trigo de 9-12% han mostrado consistentemente ser protectoras y las inconsistencias observadas con dosis mayores pueden ser debidas a los modelos animales utilizados. Esta revisión examina el papel protector del salvado de trigo en el desarrollo de cáncer de mama y los posibles mecanismos de acción involucrados.

Palabras clave: Cáncer de mama, fibra dietaria, estrógeno, ácido fítico, salvado de trigo.

SUMMARY. Wheat bran and breast cancer. Revisiting the estrogen hypothesis. Breast cancer is the most relevant form of cancer among women in Latin America. Many studies have evaluated the hormonal mechanisms involved in mammary carcinogenesis, although new focus is aimed towards factors that can potentially be used individually to reduce risk. Wheat bran seems to show a consistent protective effect in mammary carcinogenesis. Wheat bran, besides high level of insoluble fiber, also contains phytic acid and lignins, phytochemicals that have shown to inhibit *in vitro* and *in vivo* growth of mammary cancer. The protective effect of wheat bran in breast carcinogenesis is greatest at the promotional phase and when supplemented to a high fat diet. Doses of wheat bran in the 9-12% range have been consistently protective and the inconsistencies observed at higher doses may be dependent on the animal model used. This review examines the protective role of wheat bran in the development of breast cancer and the possible mechanisms involved. **Key words:** Breast cancer, dietary fiber, estrogen, lignans, phytic acid, wheat bran.

INTRODUCCION

El cáncer de mama es el cáncer de mayor significación entre las mujeres de América latina en términos de incidencia. En 1990 se estimaron 89 mil nuevos casos diagnosticados de cáncer de mama entre mujeres latinoamericanas y para el año 2000 se estima que 40.000 muertes serán atribuibles a cáncer de mama (1). Las altas tasas de cáncer de mama también se ven en países industrializados, incluyendo Estados Unidos, Canadá y Australia, y aunque las tasas son generalmente menores en países de América latina se ha observado un aumento sustancial en las últimas décadas (2). Estas diferencias pueden deberse en parte a diferencias en el consumo de fibra dietaria.

Los estudios epidemiológicos en las últimas décadas han establecido la importancia de los marcadores del estado hormonal como determinantes del riesgo de cáncer de mama (3). Esos marcadores incluyen la edad de menarquia, edad al primer parto vivo, número de embarazos y edad de menopausia. Aunque estos estudios han evaluado los mecanismos

hormonales en la inducción del cáncer de mama, los factores identificados no ofrecen campos reales en donde se pueda hacer alguna intervención para modificar el riesgo de cáncer de mama en una mujer individualmente. Por eso el enfoque más importante está en la evaluación de factores que puedan ser potencialmente utilizados individualmente para lograr una reducción del riesgo. Todo esto ha despertado gran interés en varias de las hipótesis dietarias, incluyendo la posibilidad de que ciertos factores dietarios asociados con cualidades funcionales de la fibra dietaria, en particular, el salvado de trigo, puedan estar asociadas a una reducción en el riesgo.

Aunque las comparaciones internacionales han encontrado una correlación inversa entre las tasas de mortalidad de cáncer de mama ajustadas por edad y el consumo de cereales, un marcador de la ingesta de fibra dietaria (4), el papel de la fibra dietaria en la reducción del cáncer de mama no está del todo clara. Varios estudios de casos y controles sugieren que el consumo de una dieta alta en fibra dietaria y baja en grasa tiene un efecto protector contra el desarrollo de cáncer de mama (5-10). Sin embargo, los resultados de pruebas

prospectivas con cohortes han sido inconsistentes en sus resultados, mostrando en algunos casos un efecto protector (11), o equívoco (12-15) de la fibra dietaria en el riesgo de cáncer de mama. El rol de la fibra dietaria en enfermedades crónicas en general puede complicarse por la falta de consenso en la definición de fibra dietaria y consecuentemente en la metodología apropiada para su medición en los alimentos (16). Aún más importante es el hecho de que diferentes fibras no sólo varían en sus efectos fisiológicos (17), sino en su composición de elementos como fitoquímicos con propiedades anticarcinogénicas (18), lo que puede contribuir a las inconsistencias observadas en la literatura.

Se cree que el consumo de fibra dietaria disminuye el riesgo de cáncer de mama al interrumpir la circulación enterohepática de estrógeno y reducir consecuentemente sus niveles en plasma (19). Las reducciones en los niveles séricos de estrógenos se han observado con dietas altas en fibra en estudios metabólicos controlados (20-22). Los principales factores de riesgo para cáncer de mama, como la menarquia temprana, menopausia tardía, primigesta añosa, y nuliparidad parecen estar relacionados con una exposición crónica de los tejidos mamarios menos maduros a los efectos promotores del crecimiento del estrógeno (23). Los estudios epidemiológicos han mostrado que las mujeres en alto riesgo de cáncer mamario tienen niveles de estrógenos circulantes más altos que las mujeres con bajo riesgo de sufrir la enfermedad (24-26). Sin embargo, la evidencia de estudios de casos y controles en los cuales se ha examinado el papel del estrógeno en el aumento del riesgo de cáncer mamario no han sido concluyentes (23). Un estudio prospectivo reciente evaluó un cohorte de más de 14.200 mujeres encontrando que las sujetos que eventualmente desarrollaban cáncer de mama tenían niveles más altos de estrona, estradiol total (forma más potente de estrógeno) y estradiol libre (fracción disponible biológicamente) (27).

De las diferentes fuentes de fibra utilizadas, el salvado de trigo parece mostrar el efecto protector más consistente en la carcinogénesis de colon (28) y los estudios en animales sugieren que este efecto es similar en el desarrollo de cáncer mamario (29-32). Aunque la modulación del metabolismo estrogénico ha sido postulado como un mecanismo potencial de acción del salvado de trigo (33-34), la evidencia de este efecto en modelos animales de cáncer no ha sido apoyada (31-35). El salvado de trigo, además de tener altos niveles de fibra insoluble, también contiene ácido fítico y ligninas (18). Estos fitoquímicos han demostrado inhibir el crecimiento *in vitro* e *in vivo* del cáncer mamario y de colon (36-37).

Esta revisión explora el papel de diferentes factores experimentales en los efectos anticancerígenos del salvado de trigo y la relación entre los cambios provocados por este tipo de fibra en el metabolismo de estrógeno y su efecto en el riesgo de cáncer de mama.

Efectos inhibidores del salvado de trigo en la carcinogénesis mamaria

Hasta la fecha, los estudios que han evaluado el efecto del salvado de trigo en el desarrollo del tumor mamario han utilizado modelos animales con roedores (Tabla 1). En general, el salvado de trigo reduce significativamente la formación y crecimiento del tumor mamario en ratas y ratones (29-32). Sólo un estudio no ha encontrado ningún efecto en la tumorogénesis mamaria con la suplementación de salvado de trigo (38). Los efectos inhibitorios del salvado de trigo parecen aumentar con la adición de psyllium, una fibra soluble, logrando una máxima protección con niveles iguales (4% cada uno) de ambos tipos de fibra (35).

TABLA 1

Resumen de estudios en animales donde se evalúa el efecto del salvado de trigo en el desarrollo de tumores mamarios

Estudio	Resultados
Arts et al (29)	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de peso de tumor inducido por MNU con suplementación con salvado de trigo (23.75%) en ratas.
Cohen et al (30)	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la incidencia, número y multiplicidad de tumor inducido por MNU en ratas con suplementación de salvado de trigo al 10% a una dieta alta en grasas, pero no en dieta baja en grasas. Dieta baja en grasas ofrece igual protección.
Cohen et al (31)	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la incidencia y multiplicidad de tumor inducido por MNU con suplementación al 9% de salvado de trigo en comparación con dosis mayores de salvado de trigo (12% solamente multiplicidad, 15% y 18%) y todas las dosis de celulosa (4.5, 6, 7.5, y 9%) en ratas.
Cohen et al (35)	<ul style="list-style-type: none"> Menor incidencia, número y multiplicidad de tumor inducido por MNU con salvado de trigo: psyllium en un radio 1:1 en ratas (4% de peso cada uno).
Vucenik et al (38)	<ul style="list-style-type: none"> No se observaron efectos en los parámetros de tumor en ratas con 5, 10 o 20% de salvado de trigo.
Zile et al (32)	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la multiplicidad de tumor inducido por DMBA en suplementación con salvado de trigo al 11.5, 22 y 40% en ratas. Disminución de la multiplicidad, número e incidencia de tumor inducido por DMBA con salvado de trigo al 22% en ratas ovariectomizadas. Disminución de la incidencia espontánea y multiplicidad con 22% de salvado de trigo "Minnesota" pero no con variedad "Michigan" en ratones. Disminución de multiplicidad de tumor con 22% de salvado de trigo "Michigan" pero no con "Minnesota" en ratones inyectados con línea celular ATCC-CRL-1637 de tumor mamario transplantable de ratón.

DMBA: 7,12-dimetilbenzoatraceno; MNU: N-metil-N-nitrosurea. "Michigan" y "Minnesota" son términos utilizados por Zile et al, para referirse a la fuente de salvado de trigo.

A pesar de estos resultados generalmente positivos con el salvado de trigo, la dosis para lograr un efecto no ha sido consistente. Cohen et al (31) encontraron que aunque las dosis de 9-12% tenían un efecto inhibitorio, la suplementación con 15-18% de salvado de trigo no tenían efecto alguno. En contraste, altas dosis (23.75-40%) de salvado de trigo tuvieron un efecto inhibitorio en otros dos estudios (29,32). Zile et al (32) encontró que dosis intermedias de salvado de trigo (11.5%) tenían efectos inhibitorios similares a las dosis altas

(22 o 40%) en la carcinogénesis mamaria.

Las inconsistencias en las dosis encontradas en los estudios animales con salvado de trigo pueden ser atribuidas, al menos parcialmente, a diferencias en el diseño experimental (Tabla 2). La cepa de las ratas, el tipo y la dosis del carcinógeno utilizado, y la fuente dietaria de grasa pueden haber afectado los resultados. Sin embargo, otras diferencias en diseño, descritas a continuación, pueden quizás tener una influencia mayor en los resultados encontrados.

TABLA 2
Diseños experimentales de estudios en animales evaluando el papel del salvado de trigo en el desarrollo de cáncer de mama¹

Estudio	n	Especie y cepas	Inducción del tumor	Dietas experimentales	Tipo/cantidad de grasa dietaria	Comienzo de tratamiento	Fin del tratamiento
Arts et al (29)	40	Rata, F344	MNU, 50 mg/kg	0% y 23.75% salvado de trigo	9% manteca, 7% aceite de girasol	3 semanas previo a MNU	24 semanas posterior a MNU
Cohen et al (30)	120	Rata, F344	MNU, 537.5 mg/kg	0% y 10% salvado de trigo con dieta alta y baja en grasa	5% o 23.5% aceite de maíz	3 días posterior MNU	15 semanas posterior a MNU
Cohen et al (31)	240	Rata, F344	MNU, 40 mg/kg	9,12,15 y 18% salvado de trigo; 4,5,6,7,5 y 9% celulosa	20% aceite de maíz	3 días posterior MNU	25 semanas posterior a MNU
Cohen et al (35)	150	Rata, F344	MNU, 40 mg/kg	12,8,6,4 y 0% salvado de trigo con 0,2,3,4 y 6% psyllium	20% aceite de maíz	3 días posterior MNU	19 semanas posterior a MNU
Vucenik et al (38)	200	Rata, Sprague-Dawley	DMBA, 5 mg/rata	0,5,10 y 20% salvado de trigo; 0.4% ácido fólico	5% aceite de maíz	2 semanas previo DMBA	29 semanas posterior a DMBA
Zile et al (32)	175	Rata, Sprague-Dawley	DMBA, 2.5 mg/100 g	0,11.5,22 y 40% salvado de trigo "Minnesota" y 22% "Michigan"	20% aceite de maíz	7 días posterior DMBA	13 semanas posterior a DMBA
Zile et al (32)	178	Rata, Sprague-Dawley	DMBA, 2.5 mg/100 g	0 o 22% salvado de trigo (variedad Minnesota o Michigan)	20% aceite de maíz	3 semanas posterior DMBA, 2 semanas después de ovariectomía	29 semanas posterior a DMBA
Zile et al (32)	240	Ratón, C3H/HeOuj	Espontáneo	0 o 22% salvado de trigo (variedad Minnesota o Michigan)	20% aceite de maíz	35 días de edad	10 meses
Zile et al (32)	210	Ratón, C3H/HeOuj	Inyección de células de tumor mamario de ratón ATCC-CRL-1567	0 o 22% salvado de trigo (variedad Minnesota o Michigan)	20% aceite de maíz	31 días de edad, células de tumor inyectadas a los 10 meses	10 meses; las células de tumor se dejaron crecer por un mes antes de finalizar el estudio

¹Carcinogénicos administrados a los 49-50 días de edad. Los niveles de grasa dietaria son aproximados y ajustados al contenido de fibra de la dieta experimental. "Minnesota" y "Michigan" son términos utilizados por Zile et al para referirse a la fuente de salvado de trigo. DMBA: 7,12-dimetilbenzantraceno; MNU: N-metil-N-nitrosurea.

Primero, la introducción de dietas experimentales en relación con la administración de carcinógeno es variable en los estudios (Tabla 2). Tanto Arts et al (29) como Vucenik et al (38) comenzaron con dietas experimentales 2-3 semanas antes de la administración de carcinógenos y por lo tanto evaluaron el efecto del salvado de trigo en el estadio inicial de la carcinogénesis. Por otra parte, los estudios de Cohen et al (30,31) y Zile et al (32) comenzaron los tratamientos experimentales 2-3 días después de la dosis de carcinógeno, evaluando el efecto del salvado de trigo en la promoción de la tumoración. Más parámetros de tumor fueron reducidos cuando el salvado de trigo fue administrado durante el estadio de promoción de la carcinogénesis (Tabla 1).

Segundo, los estudios en donde se evalúa la efectividad de las diferentes dosis de salvado de trigo se realizaron con dos duraciones distintas (Tabla 2). En las ratas, el experimento de Cohen et al (31) finalizó a las 25 semanas posteriores a la administración del carcinógeno mientras que el estudio de Zile et al (32) terminó a la mitad de ese período, 13 semanas después de la dosis de carcinógeno. En el estudio de Cohen et al a la incidencia de tumor en el 15% y 18% de los grupos con salvado de trigo comenzó a aumentar y a diferenciarse de los grupos con 9% y 12% alrededor de los 120 días (16-17 semanas) posteriores a la inyección de N-metil-N-nitrosurea (MNU) (31). Esto sugiere que dosis mayores de salvado de trigo pueden ser igualmente protectoras al comienzo y hacerse poco efectivas con el tiempo. A pesar de esto, se encontró que las altas dosis de salvado de trigo (22%) pueden tener un efecto protector en modelos de tumores espontáneos y transplantables en el ratón después de 10 meses de alimentación (32). Entonces pareciera que el salvado de trigo puede tener diferentes niveles de efectividad con diferentes modelos de tumorogénesis.

Finalmente, el nivel de grasa en la dieta puede afectar los efectos anticancerosos del salvado de trigo (Tabla 2). Cohen et al (30) evaluaron la influencia de la grasa dietaria sobre la efectividad del salvado de trigo al alimentar ratas tratadas con MNU con dietas altas o bajas en grasa solas o suplementadas con 10% salvado de trigo blanco suave. Aunque la suplementación con salvado de trigo en la dieta alta en grasas redujo significativamente varios indicadores de tumoración (Tabla 1), no hubo inhibición en el desarrollo del tumor con la adición de salvado de trigo a la dieta baja en grasas (30). Pareciera entonces que el efecto protector de la dieta baja en grasas en la carcinogénesis mamaria no mejoró con la adición de salvado de trigo. La dieta baja en grasas (5% por peso) usada por Vucenik et al (38) puede haber contribuido a los resultados no significativos encontrados con la suplementación de salvado de trigo en ese estudio.

La fuente de la fibra de salvado de trigo en los estudios de carcinogénesis animal también parece jugar un papel en los efectos anticancerosos observados. En los estudios de Zile et al (32) se examinaron diferentes fuentes de salvado de trigo ("Minnesota" vs "Michigan") en los modelos de tumorogénesis

mamaria en ratas y ratones. Aunque estas dos fuentes de salvado de trigo tuvieron efectos similares en los modelos con ratas, el salvado de trigo de Minnesota, pero no el de Michigan inhibió espontáneamente la formación de tumores en los ratones. Los niveles utilizados de salvado de trigo (22%) y fibra dietaria (9.6%) fueron idénticos. La disparidad en los resultados puede haberse debido a la variabilidad en los niveles de fitoquímicos, un fenómeno visto con diferentes variedades de soya (39) y linaza (40). Por ejemplo, la cantidad de ácido fítico, un fitoquímico presente en el salvado de trigo puede variar de 3%-6% (41). Adicionalmente, el salvado de trigo y sus componentes asociados pueden tener diferentes mecanismo de acción en diferentes modelos animales de carcinogénesis, pudiendo éstos ser dosis-dependiente.

Efectos del salvado de trigo en el metabolismo de estrógenos

Los ensayos con salvado de trigo en humanos sugieren que éste puede ser protector contra el desarrollo de cáncer de mama al reducir los niveles circulantes de estrógenos, y la cantidad de estrógeno que potencialmente puede interactuar con el tejido mamario (Tabla 3). La suplementación dietaria con salvado de trigo por dos meses (promedio de ingesta diaria de fibra=30 g/día) redujo significativamente los niveles séricos de estrógeno en mujeres premenopáusicas (33). El consumo de salvado de avena o de maíz no tuvo ningún efecto en este estudio. Un estudio posterior por el mismo grupo de investigación encontró reducciones generales de 10%-20% en los niveles séricos de estrógeno después de uno o dos meses de suplementación de 10 o 20 g/día de salvado de trigo (34). Se ha sugerido que una disminución de 17% en el estradiol sérico disminuye 4-5 veces el riesgo de cáncer de mama en mujeres norteamericanas (42), lo que indica que los resultados de Rose et al (34) pueden ser significativos en la reducción del riesgo. Sin embargo, como se midieron sólo los niveles de estrógeno total y no de estrógeno libre, se desconoce si hubo reducciones significativas en la biodisponibilidad del estrógeno. Sólo el estrógeno no conjugado que representa 1%-2% de los niveles plasmáticos está disponible biológicamente en los tejidos (23).

El salvado de trigo puede disminuir los niveles de estrógeno sérico en humanos al unirse directamente con el estrógeno (Tabla 3). Los estudios de conjugación *in vitro* indican que el factor determinante en la capacidad de conjugación con estrógeno de una fibra es su contenido de fibra insoluble, particularmente el componente de lignina (29,43). Del contenido total de fibra dietaria del salvado de trigo, 98% es fibra insoluble y 3.5% de este valor es lignina (44). El salvado de trigo ha demostrado tener una mayor afinidad en la conjugación con estrógeno que el salvado de maíz, pero no que el salvado de avena, en un estudio (44). Esto fue atribuido al relativamente alto contenido de lignina (3.1%) del salvado de avena. En contraste, Shults y Howie (43) demostraron que el salvado de trigo, avena y maíz tenían una capacidad similar de conjugación con el estrógeno *in vitro*. Esto sugiere que los

niveles de estrógeno sérico encontrados con la ingesta de salvado de trigo, pero no de salvado de avena o maíz en el estudio de Rose et al (33) no sólo se debió a la capacidad de conjugación de la fibra dietaria con el estrógeno.

TABLA 3

Resumen de estudios donde se evalúan los efectos de salvado de trigo en el metabolismo estrogénico

Estudio	Sujetos	Resultados
Estudios en Humanos		
Rose et al (33)	Mujeres Premenopáusicas (n=62)	<ul style="list-style-type: none"> Reducción en estrona y estradiol séricos con dos meses de suplementación con salvado de trigo, pero no con salvado de maíz o de avena. Sin cambios en la progesterona sérica o globulina ligada a la hormona sexual
Rose et al (34)	Mujeres Premenopáusicas (n=58)	<ul style="list-style-type: none"> Disminución en estradiol y estrona luteínico sérico posterior a 1-2 meses de suplementación con salvado de trigo (10 o 20 g/día)
Estudios <i>In Vitro</i> y en Animales		
Arts et al (29)	Ratas F344 hembras (n=22)	<ul style="list-style-type: none"> Aumento en niveles plasmáticos de estradiol no conjugado durante el periodo pico de ciclo estrial con 23.75% de salvado de trigo. Ningún efecto durante otras etapas del ciclo ("período basal"). Excreción de estrona en orina disminuida durante período basal con salvado de trigo. Excreción fecal de estrógenos libres y conjugados casi tres veces mayor con salvado de trigo. Aumento de la actividad de la beta-glucuronidasa fecal con salvado de trigo
Arts et al (44)	<i>In vitro</i> y cerdos con canulación intestinal (n=4)	<ul style="list-style-type: none"> La fibra del salvado de trigo tuvo la mayor afinidad de conjugación por estrógenos <i>in vitro</i>. La digestibilidad aparente <i>in vivo</i> fue menor con el salvado de trigo. Conjugación de estradiol por residuos digeridos (78-79%) similar a la fuente sin digerir (82%)
Arts & Thijssen (47)	Ratas F344 hembras (n=44)	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de hormona luteinizante en plasma durante período pico del ciclo estrial con una dieta con 9.2% de fibra con salvado de trigo (aproximadamente 20% salvado de trigo). Sin efecto en los niveles plasmáticos de estrógenos.
Arts et al (69)	Ratas machos Wistar (n=15)	<ul style="list-style-type: none"> La suplementación con salvado de trigo (23.75%) por dos días aumentó la excreción fecal y disminuyó la excreción urinaria de estradiol radiomarcado. Después de 3 semanas de alimentación con salvado de trigo, la tasa de excreción fecal de estradiol radiomarcado se aceleró.
Cohen et al (31)	Ratas F344 hembras (n=48)	<ul style="list-style-type: none"> Los grupos de salvado de trigo combinados (9,12,15,y 18%) disminuyeron sus niveles de estradiol sérico en comparación con los grupos combinados de celulosa (4.5,6,7.5 y 9%), sin relación con la dosis. Disminución de los estrógenos urinarios y aumento de los estrógenos fecales con salvado de trigo.
Cohen et al (35)	Ratas F344 hembras (n=29)	<ul style="list-style-type: none"> Estrógenos fecales aumentan al aumentar nivel de salvado de trigo. La actividad de la beta-glucuronidasa cecal se afecta más con el contenido dietario de psyllium que con salvado de trigo, aumenta al aumentar la dosis de psyllium. No hay cambios en los niveles de estrógenos urinarios o séricos con tratamientos dietarios.
Kendall & Cohen (48)	<i>In Vitro</i> y Ratas F344 hembras (n=120)	<ul style="list-style-type: none"> Sin cambios en el estrógeno o progesterona séricos con salvado de trigo (10%). Disminución de excreción urinaria de estrógenos con salvado de trigo. Tendencia a una excreción mayor de estrógeno fecal con la suplementación de salvado de trigo a una dieta alta en grasa. No se observó el efecto en dieta baja en grasa. Conjugación <i>in vitro</i> de estrógenos radiomarcados mayor con salvado de trigo que con celulosa.
Shultz & Howie (43)	<i>In Vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> El salvado de trigo, maíz y avena tuvieron niveles similares intermedios (44-45%) de conjugación con estradiol.

Otro mecanismo mediante el cual el salvado de trigo puede reducir los niveles séricos de estrógeno es la inhibición de la acción de la enzima beta-glucuronidasa. En el hígado, el estrógeno es conjugado con glucuronida y una gran proporción de los metabolitos del estrógeno son excretados en el intestina a través de la bilis. El estrógeno debe actuar a través de la beta-glucuronidasa para remover la porción de glucuronida para ser reabsorbida y seguir a la circulación enterohepática (45). El salvado de trigo parece tener un mayor efecto inhibitorio que el salvado de avena o maíz sobre la actividad de la beta-glucuronidasa fecal (46). Con una actividad reducida de la beta-glucuronidasa, la cantidad de estrógeno que sería desconjugado para su reabsorción en la luz intestinal disminuiría, lo que resultaría en un aumento en la excreción de estrógeno en las heces y una disminución en los niveles sanguíneos de estrógenos. Los estrógenos conjugados con la glucuronida tienen una menor capacidad para conjugarse con la fibra dietaria (43), lo que sugiere que la capacidad de la fibra de conjugación con el estrógeno depende de su habilidad de inhibir a la beta-glucuronidasa.

El papel del estrógeno en el desarrollo de tumores mamarios en los estudios con salvado de trigo realizados en animales es cuestionable. En contraposición con los estudios en humanos, el salvado de trigo parece no afectar los niveles circulantes de estrógenos en las ratas (Tabla 3). Muchos estudios en ratas no han encontrado una reducción significativa en los niveles séricos o plasmáticos de estrógenos después de la suplementación con salvado de trigo (29,47,35,48). Todos los estudios con excepción de uno (48) controlaron por el estadio en el ciclo estrogénico, por lo que la inconsistencia en el muestreo sanguíneo no parece jugar un papel en la poca efectividad del salvado de trigo sobre los niveles de estrógenos séricos en las ratas. Aunque Cohen et al (31) encontraron una reducción general en los niveles séricos de estradiol después de comparar todas las dosis de salvado de trigo con las dosis de celulosa, estas reducciones no se correlacionaron ni con la dosis de salvado de trigo ni con el rendimiento de tumores. Más aun, Zile et al (32) encontraron que la alimentación con 22% salvado de trigo (9.6% fibra dietaria) de ratas ovariectomizadas tratadas con carcinógenos aún provocaba reducciones significativas en el número de tumores, multiplicidad e incidencia, lo que sugiere que el salvado de trigo puede actuar a través de un mecanismo independiente del estrógeno. Este mecanismo podría quizás involucrar la acción de fitoquímicos presentes en el salvado de trigo. Aunque la fibra del salvado de trigo ha demostrado conjugarse directamente con carcinógenos *in vitro* (49) este no parece ser un mecanismo probable en los estudios en animales donde el salvado de trigo es proporcionado dos o tres días después de la administración del carcinógeno.

Otro mecanismo de acción de la fibra de salvado de trigo independiente del estrógeno podría involucrar la inhibición del efecto promotor de una dieta alta en grasa. En todos los

estudios animales con salvado de trigo con excepción de uno, se utilizó aceite de maíz, el cual tiene un contenido alto de ácido linoleico, un ácido graso poliinsaturado. Se ha demostrado que niveles altos de ácido linoleico promueven el crecimiento de tumores mamarios en animales e *in vitro* y se cree que esto se debe a un aumento en la síntesis de eicosanoides biológicamente activos como la prostaglandina E2 y leucotrieno B4 (50). Como la fibra del salvado de trigo es una de las fuentes de fibras más efectivas en la disminución del tiempo de tránsito intestinal (51,52), la suplementación con salvado de trigo podría aumentar la excreción de grasas e inhibir la absorción y subsecuente metabolismo del ácido linoleico. Un aumento en los niveles de grasa fecal en 24 horas, particularmente triglicéridos, se ha observado en ratas alimentadas con 10% de salvado de trigo blanco suave (48).

A pesar de la poca efectividad sobre los niveles circulantes de estrógenos en ratas, la suplementación con salvado de trigo sí parece alterar los niveles fecales y urinarios de estrógenos (Tabla 3). Con la suplementación con salvado de trigo se observa una disminución en los niveles de estrógenos en orina y/o aumento en el estrógeno fecal (29,31,35,48), lo que indica una reducción en la circulación enterohepática de estrógenos. El aumento en la excreción fecal de estrógeno puede deberse a una disminución en el tiempo de tránsito intestinal y a un aumento en el volumen fecal del componente de fibra insoluble del salvado de trigo (17). Los resultados del estudio de Cohen donde utilizaron salvado de trigo y psyllium (35) sugieren que las fuentes de fibra insoluble (salvado de trigo) son más efectivas en aumentar la excreción de estrógeno fecal mientras que las fuentes de fibra soluble (psyllium) tienen una mayor habilidad de reducir la actividad de la beta-glucuronidasa. Sin embargo, también existe evidencia de que el salvado de trigo puede disminuir la actividad de la beta-glucuronidasa tanto en ratas (29) como en humanos (46).

Actividad anticarcinogénica de los fitoquímicos del salvado de trigo

Además de la fibra, el salvado de trigo es una fuente moderada de lignanos enterodiol y enterolactona y contiene altos niveles de inositol hexafosfato, conocido comúnmente como ácido fítico. Estos fitoquímicos han demostrado inhibir independientemente el crecimiento del cáncer mamario *in vitro* y en varios modelos animales (36,37).

Los lignanos mamíferos se forman por acción de las bacterias colónicas sobre los precursores de lignanos vegetales presentes en los alimentos (53). Al alimentar ratas con salvado de trigo se obtienen unos niveles de lignanos urinarios de 8 µg/g (54). Por lo tanto, si utilizamos una estimación de 15 g como el consumo típico de alimentos de un día en la rata, la suplementación de una dosis mayor de salvado de trigo en los estudios animales (cerca del 40%) puede resultar en concentraciones potenciales de 0.16 M en sangre. Las concentraciones de lignano mamífero en este rango parecen

competir con el estradiol por la conjugación con el receptor uterino tipo II de la rata *in vitro* (55). Sin embargo, los efectos inhibidores de los lignanos sobre el crecimiento del tumor mamario en animales o *in vitro* se ha observado con concentraciones de por lo menos tres veces este valor (56-60). Adicionalmente, el salvado de trigo no es la única fuente de lignanos en los ensayos en humanos, y no se han explorado efectos sinérgicos potenciales entre el salvado de trigo y los lignanos dietarios en la reducción del riesgo de cáncer de mama.

De los diferentes fitoquímicos presentes en el salvado de trigo, el ácido fólico juega un papel muy importante en los efectos anticarcinogénicos observados. El ácido fólico es un potente antioxidante (61) y su nivel en el salvado de trigo es relativamente alto, variando de 3% a un 6% (41). El ácido fólico al existir como una molécula altamente cargada en el intestino, tienen grandes propiedades de conjugación que pueden jugar un papel en sus efectos anticancerígenos (36). Cuando es agregado al agua de beber o a las dietas de ratas tratadas con carcinógenos, el ácido fólico sólo ha mostrado disminuir la proliferación y las aberraciones nucleares de células epiteliales mamarias (62) e inhibir la formación y el crecimiento de tumores mamarios (63,64,38). El ácido fólico también ha inhibido el crecimiento e inducido la diferenciación de células cancerígenas mamarias *in vitro* independiente de su estado estrogénico (65), lo que parece sugerir que éste puede ser el mecanismo que explica el efecto independiente de estrógeno observado con el salvado de trigo (32). A pesar de esto, el ácido fólico, al igual que el salvado de trigo han demostrado reducir la actividad de la beta-glucuronidasa en ratas tratadas con carcinógenos (66) lo que sugiere que el ácido fólico puede también interferir con la circulación enterohepática de estrógenos. El mayor efecto inhibidor del salvado de trigo sobre la actividad de la beta-glucuronidasa fecal en comparación con el salvado de avena o de maíz (46) puede entonces estar relacionado con su mayor contenido de ácido fólico. Además de su actividad antioxidante, el ácido fólico parece tener un efecto inmunomodulador al aumentar la actividad natural de las células asesinas (67).

Debido a que el ácido fólico es proporcionado en forma de compuesto puro en estos estudios de carcinogénesis mamaria, se desconoce si el ácido fólico presente en el salvado de trigo tendría el mismo efecto. El salvado de trigo contiene fitasas endógenas que si no son desactivadas por el calor o el procesamiento, pueden hidrolizar el ácido fólico en el tracto intestinal (68). Aunque el efecto del salvado de trigo desfitinizado sobre el desarrollo del tumor mamario no ha sido examinado hasta la fecha, los productos de la hidrólisis del ácido fólico sí han mostrado una actividad antineoplásica tanto en ratas como *in vitro* (36). La contribución del ácido fólico en el efecto que tiene el salvado de trigo sobre la carcinogénesis mamaria podría clarificarse si se compararan los efectos del salvado de trigo sin tratar con salvado de trigo sin ácido fólico y ácido fólico purificado, sólo o combinados.

CONCLUSION

El salvado de trigo tiene un efecto protector general en la carcinogénesis mamaria y parece ser el ingrediente de fibra dietaria que ha demostrado mayor eficacia. Aunque una dosis de 9%-12% parece ser la más efectiva, la dosis óptima para el efecto anticarcinogénico del salvado de trigo todavía no se ha determinado. Las variaciones en la duración de las dietas experimentales con relación a la administración del carcinógeno, el período de tiempo y el nivel de grasa dietaria utilizados en los estudios animales tienen efectos confusores. El salvado de trigo parece tener un efecto mayor en la fase promocional de la carcinogénesis y cuando es suplementado a una dieta alta en grasa (alto riesgo). Dosis mayores de salvado de trigo de más de 15% parecen tener efectos variables, dependiendo del modelo animal utilizado.

Tanto la fibra insoluble como los componentes fitoquímicos del salvado de trigo tienen un papel clave por sus efectos inhibidores en la carcinogénesis mamaria. La fibra insoluble puede modular el metabolismo estrogénico a través de la conjugación directa del estrógeno y a través de la inhibición de la acción de la beta-glucuronidasa, que parece estar influenciada por el ácido fólico. Los estudios en humanos indican el salvado de trigo disminuye los niveles de estrógeno sérico total; sin embargo se desconoce el efecto del salvado de trigo sobre los niveles de estrógeno libre y la biodisponibilidad. Aunque los estudios en animales indican que la alimentación con salvado de trigo cambia el metabolismo de excreción de estrógeno, estos cambios no están relacionados con los índices de tumoración. Por lo tanto, el efecto anticanceroso del salvado de trigo puede involucrar mecanismos independientes del estrógeno tales como la disminución en la absorción de grasa por su componente de fibra que disminuye la formación de los eucosanoides promotores de la tumoración derivados del ácido linoleico, o a través de las propiedades antioxidantes, inmunomoduladoras o de conjugación de su componente de ácido fólico. Para poder entender mejor los efectos que tienen el salvado de trigo sobre la carcinogénesis mamaria, se necesitan estudios que evalúen cada uno de los diferentes componentes del salvado de trigo aisladamente y en combinación. Sólo de esta manera podremos tener mecanismos causales que expliquen más claramente los efectos beneficioso que este elemento tiene en la reducción del riesgo de cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Murray CJL. Global Health Statistics: a compendium of incidence, prevalence, and mortality estimates for over 200 conditions. Harvard School of Public Health. WHO/World Bank. Harvard University Press. 1996;906 pp.
2. Parkin DM. Cáncer in Developing Countries. *Cáncer Surv.* 1994;19/20, 519-561.
3. Howe GR. Nutrition and Breast Cancer. In: Preventive

- Nutrition: the Comprehensive Guide for Health Professionals. Ed: Bendich A, Deckelbaum RJ. Humana Press Inc. Totowa, NJ, USA. 1997;Capítulo 5: 97-107.
4. Rose DP, Boyar AP and Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer*, 1986;58, 2363-2371.
 5. Baghurst PA and Rohan TE. High-fiber diets and reduced risk of breast cancer. *Int J Cancer*, 1994;56,173-176.
 6. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan J-M, Katsouyani K, Lubin F, Marubini E, Modan B, Rohan T, Toniolo P and Shunzhang Y. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst.*, 1990;82, 561-569.
 7. La Vecchia C, Ferraroni M, Franceschi S, Mezzetti M, Decarli A and Negri E. Fibers and breast cancer risk. *Nutr Cancer*, 1997;28, 264-269.
 8. Lubin F, Wax Y and Modan B. Role of fat, animal protein, and dietary fiber in breast cancer etiology: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*, 1986;77, 605-612.
 9. Van't Veer P, Kolb CM, Verhoef P, Kok FJ, Schouten EG, Hermus RJJ and Sturmans F. Dietary fiber, beta-carotene and breast cancer: results from a case-control study. *Int J Cancer*, 1990;45, 825-828.
 10. Zaridze D, Lifanova Y, Maximovitch D, Day NE and Duffy SW. Diet, alcohol consumption and reproductive factors in a case-control study of breast cancer in Moscow. *Int J Cancer*, 1991;48, 493-501.
 11. Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM, Jain M and Miller AB. Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control*, 1993;4, 29-37.
 12. Graham S, Zielezny M, Marshall J, Priore R, Freudenheim J, Brasure J, Haughey B, Nasca P and Zdeb M. Diet in the epidemiology of postmenopausal breast cancer in the New York State cohort. *Am J Epidemiol*, 1992;136, 1327-1337.
 13. Kushi LH, Sellers TA, Potter JD, Nelson CL, Mungér RG, Kaye SA and Folsom AR. Dietary fat and premenopausal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1992;84,1092-1099.
 14. Verhoeven DT, Assen N, Goldbohm RA, Dorant E, van't Veer P, Sturmans F, Hermus RJ and van den Brandt PA. Vitamins C and E, retinol, beta-carotene and dietary fibre in relation to breast cancer risk: a prospective cohort study. *Br J Cancer*, 1997;75, 149-155.
 15. Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz G, Manson JE, Spiegelman D, Rosner B, Hennekens CH and Speizer FE. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer: an 8-year follow-up. *JAMA*, 1992;268, 2037-2044.
 16. Cho SS and Rickard SE. An overview of complex carbohydrate analysis. In: *Complex Carbohydrates*, ed. D Lineback and M Dreher, in press. Boca Raton: CRC Press. 1998.
 17. Weisburger JH, Reddy BS, Rose DP, Cohen LA, Kendall ME and Wynder EL. Protective mechanisms of dietary fibers in nutritional carcinogenesis. *Basic Life Sci*, 1993;61,45-63.
 18. Slavin J, Jacobs D and Marquart L. Whole-grain consumption and chronic disease: protective mechanisms. *Nutr Cancer*, 1997;27, 14-21.
 19. Rose DP. Diet, hormones, and cancer. *Annu Rev Publ Health*, 1993;14, 1-17.
 20. Bagga D, Ashley JM, Geffrey SP, Wang H-J, Barnard RJ, Korenman S and Heber D. Effects of a very low fat, high fiber diet on serum hormones and menstrual function. *Cancer*, 1995;76,2491-2496.
 21. Goldin BR, Woods MN, Spiegelman DL, Longcope C, Morrill-LaBrode A, Dwyer JT, Gualtieri LJ, Hertzmark E and Gorbach SL. The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in postmenopausal women under controlled dietary conditions. *Cancer*, 1994;74, 1125-1131.
 22. Woods MN, Gorbach SL, Longcope C, Goldin BR, Dwyer JT and Morrill-LaBrode A. Low-fat, high-fiber diet and serum estrone sulfate in premenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 1989;49, 1179-1183.
 23. Bernstein L and Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*, 1993;15, 48-65.
 24. Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Woods MN, Dwyer JT, Conlon T, Bohn E and Gershoff SN. The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women. *Am J Clin Nutr*, 1986;44, 945-953.
 25. Key TJA, Chen J, Wang DY, Pike MC and Boreham J. Sex hormones in women in rural China and in Britain. *Br J Cancer*, 1990;62, 631-636.
 26. Shimuzu H, Ross RK, Bernstein L, Pike MC and Henderson BE. Serum oestrogen levels in postmenopausal women: comparison of American whites and Japanese in Japan. *Br J Cancer*, 1990;62, 451-453.
 27. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, Strax P and Pasternack BS. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 1995;87, 190-197.
 28. Kritchevsky D. Dietary fibre and cancer. *Eur J Cancer Prev*, 1997;6, 435-411.
 29. Arts CJM, de Bie ATHJ, van den Berg H, van't Veer P, Bunnik GSJ and Thijssen JHH. Influence of wheat bran on NMU-induced mammary tumor development, plasma estrogen levels and estrogen excretion in female rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1991a;39, 193-202.
 30. Cohen LA, Kendall ME, Zang E and Rose DP. Modulation of N-nitrosomethylurea-induced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat. *J Natl Cancer Inst*, 1991;83, 496-501.
 31. Cohen LA, Zhao Z, Zang E and Rivenson A. Dose-response effects of dietary fiber on NMU-induced mammary tumorigenesis, estrogen levels and estrogen excretion in female rats. *Carcinogenesis*, 1996a;17, 45-52.
 32. Zile MH, Welsch CW and Welsch MA. Effect of wheat bran fiber on the development of mammary tumors in female intact and ovariectomized rats treated with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene and in mice with spontaneously developing mammary tumors. *Int J Cancer*, 1998;75, 439-443.
 33. Rose DP, Goldman M, Connolly JM and Strong LE. High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 1991;54, 520-525.
 34. Rose DP, Lubin M and Connolly JM. Effects of diet supplementation with wheat bran on serum estrogen levels in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Nutrition*, 1997;13, 535-539.
 35. Cohen LA, Zhao Z, Zang EA, Wynn TT, Simi B and Rivenson

- A. Wheat bran and psyllium diets: effects on N-methylnitrosourea-induced mammary tumorigenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst*, 1996b;88, 899-907.
36. Rickard SE and Thompson LU. Interactions and biological effects of phytic acid. In: *Antinutrients and Phytochemicals in Foods*, ed. F Shahidi, pp 294-312. Washington, D.C.: American Chemical Society. 1997a.
 37. Rickard SE and Thompson LU. Phytoestrogens and lignans: effects on reproduction and chronic disease. In: *Antinutrients and Phytochemicals in Foods*, ed. F Shahidi, pp 273-293. Washington, D.C.: American Chemical Society. 1997b.
 38. Vucenik I, Yang GY and Shamsuddin AM. Comparison of pure inositol hexaphosphate and high-bran diet in the prevention of DMBA-induced rat mammary carcinogenesis. *Nutr Cancer*, 1997;28, 7-13.
 39. Eldridge AC and Kwolek WF. Soybean isoflavones: effect of environment and variety on composition. *J Agric Food Chem*, 1983;31, 394-396.
 40. Thompson LU, Rickard SE, Cheung F, Kenaschuk EO and Obermeyer WR. Variability in the anticancer lignan levels in flaxseed. *Nutr Cancer*, 1997;27, 26-30.
 41. Graf E. Application of phytic acid. *J Am Oil Chem Soc*, 1983;60, 1861-1867.
 42. Prentice RL, Thompson D, Clifford C, Gorbach S, Goldin B and Byar D. Dietary fat reduction and plasma estradiol concentration in healthy postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 1990;82, 129-134.
 43. Shultz TD and Howie BJ. In vitro binding of steroid hormones by natural and purified fibers. *Nutr Cancer*, 1986;8, 141-147.
 44. Arts CJM, Govers CARL, van der Berg H, Wolters MGE, van Leeuwen P and Thijssen JHH. In vitro binding of estrogens by dietary fiber and the in vivo apparent digestibility tested in pigs. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1991b;38, 621-628.
 45. Gorbach SL. Estrogens, breast cancer, and intestinal flora. *Rev Infect Dis*, 1984;6, S85-S90.
 46. Reddy BS, Engle A, Simi B and Goldman M. Effect of dietary fiber on colonic bacterial enzymes and bile salts in relation to colon cancer. *Gastroenterology*, 1992;102, 1475-1482.
 47. Arts CJM and Thijssen JHH. Effects of wheat bran on blood and tissue hormone levels in adult female rats. *Acta Endocrinol*, 1992;127, 271-278.
 48. Kendall ME and Cohen LA. Effect of dietary fiber on mammary tumorigenesis, estrogen metabolism, and lipid excretion in female rats. *In Vivo* 1992;6(3):239-45
 49. Gulliver WP, Kutty KP, Laher JM and Barrowman JA. *In vitro* interaction of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene and its biliary metabolites with dietary fiber. *J Natl Cancer Inst*, 1983;71, 207-210.
 50. Noguchi M, Rose DP, Earashi M and Miyazaki I. The role of fatty acids and eicosanoid synthesis inhibitors in breast carcinoma. *Oncology*, 1995;52, 265-271.
 51. Harvey RF, Pomare EW and Heaton KW. Effects of increased dietary fiber on intestinal transit. *Lancet*, 1973;1,1278-1281.
 52. Payler DK, Pomare EW, Heaton KW and Harvey RF. The effect of wheat bran on intestinal transit. *Gut*, 1975;16, 209-213.
 53. Borriello SP, Setchell KD, Axelson M and Lawson AM. Production and metabolism of lignans by the human faecal flora. *J Appl Bacteriol*, 1985;58, 37-43.
 54. Axelson M, Sjøvall J, Gustafsson BE and Setchell KD. Origin of lignans in mammals and identification of a precursor from plants. *Nature*, 1982;298, 659-660.
 55. Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Hockerstedt K, Hamalainen E, Wahala K, Makela T and Hase T. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992;41, 331-337.
 56. Hirano T, Fukuoka K, Oka K, Naito T, Hosaka K, Mitsuhashi H and Matsumoto Y. Antiproliferative activity of mammalian lignan derivatives against the human breast carcinoma cell line, ZR-75-1. *Cancer Invest*, 1990;8, 595-602.
 57. Mousavi Y and Adlercreutz H. Enterolactone and estradiol inhibit each other's proliferative effect on MCF-7 breast cancer cells in culture. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992;41, 615-619.
 58. Thompson LU, Rickard SE, Orcheson LJ and Seidl MM. Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 1996a;17, 1373-1376.
 59. Thompson LU, Seidl M, Rickard S, Orcheson L and Fong H. Antitumorigenic effect of a mammalian lignan precursor from flaxseed. *Nutr Cancer*, 1996b;26, 159-165.
 60. Wang C and Kurzer MS. Phytoestrogen concentration determines effects on DNA synthesis in human breast cancer cells. *Nutr Cancer*, 1997;28, 236-247.
 61. Graf E, Empson KL and Eaton JW. Phytic acid: a natural antioxidant. *J Biol Chem*, 1987;262, 11647-11650.
 62. Thompson LU. Nutritional and physiological effects of phytic acid. In: *Food Proteins*, ed. JE Kinsella and WG Soucie, pp 410-431. Champaign: AOCS. 1989.
 63. Hirose M, Hoshiya T, Akagi K, Futakuchi M and Ito N. Inhibition of mammary gland carcinogenesis by green tea catechins and other naturally occurring antioxidants in female Sprague-Dawley rats pretreated with 7,12-dimethylbenz[alpha]anthracene. *Cancer Lett.*, 1994;83, 149-156.
 64. Vucenik I, Yang GY and Shamsuddin AM. Inositol hexaphosphate and inositol inhibit DMBA-induced rat mammary cancer. *Carcinogenesis*, 1995;16, 1055-1058.
 65. Shamsuddin AM, Yang GY and Vucenik I. Novel anti-cancer functions of IP6: growth inhibition and differentiation of human mammary cancer cell lines in vitro. *Anticancer Res*, 1996;16, 3287-3292.
 66. Nielsen BK, Thompson LU and Bird RP. Effect of phytic acid on colonic epithelial cell proliferation. *Cancer Lett.*, 1987;37, 317-325.
 67. Baten A, Ullah A, Tomazic VJ and Shamsuddin AM. Inositol-phosphate-induced enhancement of natural killer cell activity correlates with tumor suppression. *Carcinogenesis*, 1989;10,1595-1598.
 68. Thompson LU and Zhang L. Phytic acid and minerals: effect on early markers of risk for mammary and colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 1991;12, 2041-2045.
 69. Arts CJM, Govers CARL, Van den Berg H, Blankenstein MA & Thijssen JHH. effect of wheat bran on excretion of radioactively labeled estradiol-17B and estrone-glucuronide injected intravenously in male rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992;42, 103-111.

Recibido: 18-02-1999

Aceptado: 28-09-1999