

## ORIGINALES

FACTORES ALIMENTARIOS Y DIFERENCIAS GEOGRAFICAS  
DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE PÁNCREAS EN ESPAÑA\*

Dolores Corella Piquer (1), Pedro Cortina Greus (1) y Oscar Coltell Simón (2)

(1) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Bromatología, Toxicología y Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia.

(2) Unidad predepartamental de informática. Universidad Jaime I. Castellón.

\* Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a una Beca FPI de la Consejería de Cultura, Educación y Ciencia de la Generalidad Valenciana.

## RESUMEN

**Fundamento:** Se ha valorado la posible relación entre dieta y cáncer de páncreas mediante un estudio ecológico en el que se correlaciona la ingesta de diferentes alimentos y sus correspondientes nutrientes en cada una de las provincias españolas, durante el período 1964-65, con la mortalidad por cáncer de páncreas en las mismas 20 años después (1984-86).

**Métodos:** El patrón geográfico de la mortalidad se ha determinado por medio del cálculo de las razones de mortalidad estandarizadas (RME) en cada provincia. La ingesta "per cápita" de alimentos se ha obtenido de datos del Instituto Nacional de Estadística, y el aporte de nutrientes se ha calculado a partir de Tablas de Composición de Alimentos. Se han aplicado métodos estadísticos de regresión lineal simple y múltiple para la obtención de resultados.

**Resultados:** En general, los coeficientes de regresión obtenidos en el análisis univariado tanto con los alimentos como con los nutrientes han sido bajos. En los modelos multivariados diseñados posteriormente, se ha obtenido una correlación positiva estadísticamente significativa entre la mortalidad por cáncer de páncreas en varones y el consumo de leche y de quesos. En las mujeres, el consumo de huevos ha mostrado una correlación positiva significativa con la mortalidad, mientras que el consumo de frutas ha presentado una correlación negativa consistente. Por otra parte, el análisis de los nutrientes ajustados por el aporte energético total presentaba la correlación positiva más elevada con el aporte de proteínas en ambos sexos. Otros nutrientes con coeficientes positivos estadísticamente significativos son la grasa animal, colesterol y grasa saturada.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos son consistentes con la hipótesis de que la dieta puede estar implicada en la etiología del cáncer de páncreas. Pero son necesarios más estudios para obtener evidencia empírica acerca (o en contra) de las asociaciones encontradas.

**Palabras Clave:** Cáncer. Páncreas. Epidemiología. Dieta.

## ABSTRACT

Relationship between Pancreatic Cancer  
Death Rates and Nutritional Factors  
in Spain

**Background:** The relationship between diet and cancer of the pancreas was assessed in an ecological study by calculating the intakes of foods and nutrients in the different Spanish provinces, during the period 1964-65, and relating these to the provincial pattern of death from pancreatic cancer 20 years after (1984-86).

**Methods:** The geographical pattern of mortality was evaluated by calculating the Standardized Mortality Ratios (SMR) for each province. Intake of foods was obtained from the National Institute of Statistics. Nutrients intakes were calculated from these consumption figures, by reference to tables of food composition. Simple and multiple linear regression studies with these variables were carried out.

**Results:** Regression coefficients obtained with foods and nutrients in the univariate analyses were in general low. In the separate multivariate models, consumption of milk and cheese were consistently positively correlated with pancreatic cancer mortality rates in males. For females, consumption of eggs was positively associated, and fruit consumption was negatively correlated. Analyses of nutrient intake adjusted for total energy showed that proteins were the most strongly correlated of the variables considered in both sexes. Animal fat, cholesterol and saturated fat were statistically significant positively correlated with pancreatic cancer mortality.

**Conclusions:** The results obtained are consistent with the hypothesis that diet can play a role in the etiology of the cancer of the pancreas. Further studies are needed to obtain empirical evidence for (or against) the associations found.

**Key Words:** Cancer. Pancreas. Epidemiology. Diet.

## INTRODUCCION

Aunque la incidencia de cáncer de páncreas no es excesivamente elevada, su frecuencia se ha incrementado a nivel mundial en los últimos 30 años, siendo además uno

de los tumores con peor pronóstico entre todos los cánceres<sup>1</sup>. Debido a esta pobre supervivencia, la mortalidad por cáncer de páncreas puede considerarse como un indicador apropiado de la verdadera incidencia del tumor. A pesar de los numerosos estudios de diversa índole que se han realizado a nivel mundial, la etiología del cáncer de páncreas sigue siendo escasamente conocida<sup>2,3</sup>, y el único factor de riesgo establecido hasta

Correspondencia:  
Oscar Coltell Simón.  
Unidad predepartamental de Informática.  
Universidad Jaime I. Campus de Penyaeta Roja. 12071. Castellón

ahora de forma consistente ha sido el consumo de tabaco, si bien la magnitud del riesgo asociado al mismo es modesta<sup>4</sup>.

Estudios ecológicos de correlación internacional y estudios en emigrantes han sugerido que, entre los factores ambientales, la dieta podría jugar un importante papel en la etiología del cáncer de páncreas<sup>5,6</sup>. Aunque la consistencia de los resultados de los estudios epidemiológicos, que investigan la relación entre alimentación y cáncer de páncreas es más bien baja, existen una serie de componentes de la dieta que han sido más consistentemente asociados a un mayor o menor riesgo. Entre los alimentos y/o nutrientes más frecuentemente ligados a un riesgo incrementado de cáncer de páncreas se encontrarían la carne<sup>7</sup>, azúcar<sup>8</sup>, grasas animales<sup>9</sup>, y proteínas de origen animal<sup>10</sup>. Mientras que los alimentos asociados a un menor riesgo serían verduras y frutas<sup>11,12</sup>. Por otra parte sustancias como el café<sup>13</sup> y el alcohol<sup>14</sup>, que inicialmente, se proponían como factores de riesgo, actualmente, la mayoría de estudios analíticos no apoyan dicha asociación<sup>3,15</sup>.

Dado que en España existen diferencias geográficas en la mortalidad por cáncer de páncreas, y, además, una amplia variedad de hábitos alimentarios a lo largo de la geografía nacional; en este estudio, pretendemos valorar si la variabilidad en las diferencias de mortalidad por cáncer de páncreas en las distintas provincias españolas puede explicarse por los distintos hábitos alimentarios que se detectan en éstas (contando, claro está, con un largo período de latencia). Para ello, emplearemos la metodología propia de los estudios ecológicos<sup>16</sup>, pero con la ventaja sobre los tradicionales a nivel internacional, que al llevarlo a cabo entre las regiones de un mismo país, las fuentes de datos son idénticas para todas las unidades geográficas, con lo que se evita un importante sesgo. Además, las diferencias de estilo de vida, nivel socioeconómico y otras variables ambientales son más pequeñas dentro de cada provincia que dentro de cada país, con lo que el dato promedio de la unidad geográfica puede re-

flejar mejor las características de los individuos que la componen<sup>17</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

Para el estudio de las tendencias temporales de la mortalidad por tumor maligno del páncreas, se han tomado las cifras brutas de defunciones de los Movimientos Naturales de la Población Española<sup>18</sup> (1965-1987) correspondientes a la rúbrica 157 (Lista detallada de la Clasificación Internacional de Enfermedades; 7.<sup>a</sup>, 8.<sup>a</sup> y 9.<sup>a</sup> Revisión) "Tumor maligno del páncreas". Los datos de defunciones correspondientes a los años 1988 y 1989 nos han sido facilitados directamente por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Con objeto de evitar sesgos en la comparación de la evolución de la mortalidad a lo largo del período estudiado, se han estandarizado las tasas por el método directo (estandarización por edad y sexo), empleando como población estándar la europea, propuesta por Segi<sup>19</sup>.

Para la determinación del patrón geográfico de mortalidad por cáncer de páncreas, se ha obtenido de los Movimientos Naturales de la Población Española el número de defunciones causadas por dicho tumor (Correspondientes a la rúbrica B26, "Tumor maligno del páncreas", lista reducida CIE, 9.<sup>a</sup> Revisión) en cada una de las provincias españolas (excepto Ceuta y Melilla) y para cada sexo, acumulando los casos ocurridos durante los años 1984, 1985 y 1986. Para evitar la influencia de la distinta estructura etaria en cada provincia, se ha procedido al cálculo de las razones de mortalidad estandarizadas (RME) con su significación estadística<sup>20</sup>, tomando como población estándar la española de 1981 distribuida en grupos quinquenales de edad. Las RME se obtienen como cociente entre las defunciones observadas (D) y las esperadas (E) (si éstas tuvieran el mismo patrón de mortalidad que la población estándar) para cada sexo y en cada provincia. De los varios métodos propuestos para el cálculo de la significación estadística de las RME, hemos empleado el test de Byar<sup>21</sup>. Dicho

método es una aproximación normal al test exacto de Poisson que presenta un margen de error despreciable, con la ventaja de no utilizar cálculos iterativos. Para la comprobación o no de la hipótesis nula (no existencia de exceso o defecto de mortalidad) se calcula el valor del estadístico Z, siendo  $Z = (9D')/2 [1 - 1/D' - (E/D')/3]$ , donde  $D' = D$  si los casos observados son superiores a los esperados, y  $D' = D + 1$  si los observados son inferiores a los esperados. El valor de la p correspondiente a Z se obtiene a partir de tablas de la distribución normal estándar. Los datos demográficos se han obtenido de las publicaciones del INE<sup>22, 23</sup>, realizando interpolaciones aritméticas en los años intercensales.

Por otra parte, los datos de alimentación así como los de consumo de vinos y tabaco se han obtenido de la "Encuesta de Presupuestos Familiares" llevada a cabo por el INE en 1964-65<sup>24</sup>. En dicha encuesta, tomando como unidad muestral la familia, se estudió el consumo alimentario en una muestra real de 20.060 hogares de toda la geografía nacional. Mediante un cuestionario abierto, se anotaban todos los artículos de alimentación adquiridos por la familia durante una semana, y se expresaba después el consumo "per capita" para cada alimento como medida ponderal en cada localización geográfica. Las unidades empleadas han sido, para los alimentos sólidos, gramos/persona/día, y, para los líquidos, decilitros/persona/día. Para la comparación de la evolución de los hábitos alimentarios en las distintas provincias españolas se han utilizado también los datos de consumo de alimentos de la "Encuesta de Presupuestos Familiares" correspondiente a 1980-81<sup>25</sup>, llevada a cabo también por el INE con una metodología similar.

Posteriormente, utilizando las RME por cáncer de páncreas (1984-86), como variable dependiente, y cada una de las rúbricas de consumo "per cápita" de alimentos en el período 64-65 (se ha empleado esta encuesta de alimentación porque nos permite considerar

un amplio período de latencia —20 años— entre la exposición al "factor de riesgo" y la enfermedad), como variable predictora o independiente, se ha realizado, en primer lugar, un análisis de regresión lineal simple<sup>26</sup>, y en segundo lugar un análisis multivariante de regresión lineal múltiple<sup>27</sup>.

Para llevar a cabo el análisis de regresión lineal, asumimos que las RME por tumor maligno del páncreas están distribuidas normalmente, aunque dicha distribución presenta las características de ser ligeramente leptocúrtica y con una desviación hacia la izquierda en las mujeres, y hacia la derecha en los varones.

Como paso previo a la obtención de los coeficientes de regresión, comprobamos gráficamente en todos los casos el supuesto de homocedasticidad mediante el diagrama de dispersión de las dos variables (X e Y). En la mayoría de las variables se cumple este supuesto, y, cuando la distribución es heterocedástica, se opta por una transformación logarítmica de la variable independiente con objeto de reducir el error típico de la estimación.

La prueba estadística objetiva que nos permitirá conocer la ausencia (hipótesis nula) o presencia (hipótesis alternativa) de relación lineal entre X e Y se lleva a cabo por medio del análisis de la varianza. Puede demostrarse que cuando la hipótesis de la no relación lineal entre X e Y es verdadera, la razón que se obtiene dividiendo el cuadrado medio de regresión entre el cuadrado medio residual está distribuida como F con 1 y n-2 grados de libertad. La razón calculada se compara entonces con el valor crítico de F, y si la primera es mayor que la última, se rechaza la hipótesis nula.

En todos los casos de regresión lineal se han determinado también los residuales, pero, dados los múltiples análisis realizados, tan sólo nos referiremos a ellos cuando sean de particular interés.

Una vez obtenidas las correlaciones de la mortalidad con el consumo de alimentos, nos planteamos conocer qué componentes de dichos alimentos serían los más directamente implicados en la posible relación. Para ello, calculamos los principales nutrientes, aportados por cada uno de los alimentos consumidos, a partir de tablas de composición de alimentos lo más locales posible y mediante un programa de ordenador creado "ad hoc". Empleamos las "Tablas de Composición de Alimentos" del Instituto de Nutrición del CSIC<sup>28</sup> para el cálculo "per capita" del aporte de energía (kcal), macronutrientes (proteínas, lípidos, hidratos de carbono), fibra, calcio, magnesio, cinc, tiamina, riboflavina, equivalentes de niacina, ácido fólico, vitamina B12, ácido ascórbico, vitamina A (expresada como equivalentes de retinol) y vitamina D, y las Tablas Sandoz<sup>29</sup> para el cálculo de otros nutrientes no contemplados en las tablas anteriores (vitamina E, selenio, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados y colesterol). Del mismo modo descrito anteriormente, se han llevado a cabo análisis de regresión lineal simple y múltiple, en los que la variable dependiente son las RME por cáncer de páncreas en cada provincia (84-86), y las independientes, el aporte de cada uno de los nutrientes por los alimentos de la dieta.

En los análisis de regresión múltiple se ha empleado preferentemente el método "stepwise" para la selección de la mejor ecuación, aunque en algún caso se ha recurrido también a la selección "Forward" o "Backward", comprobando previamente en todos los casos que no existían problemas de multicolinealidad<sup>30</sup>.

El ajuste de cada uno de los nutrientes por el aporte energético global se ha llevado a cabo en un modelo de regresión múltiple, en el que se considera al mismo tiempo el aporte total de energía y la ingesta absoluta

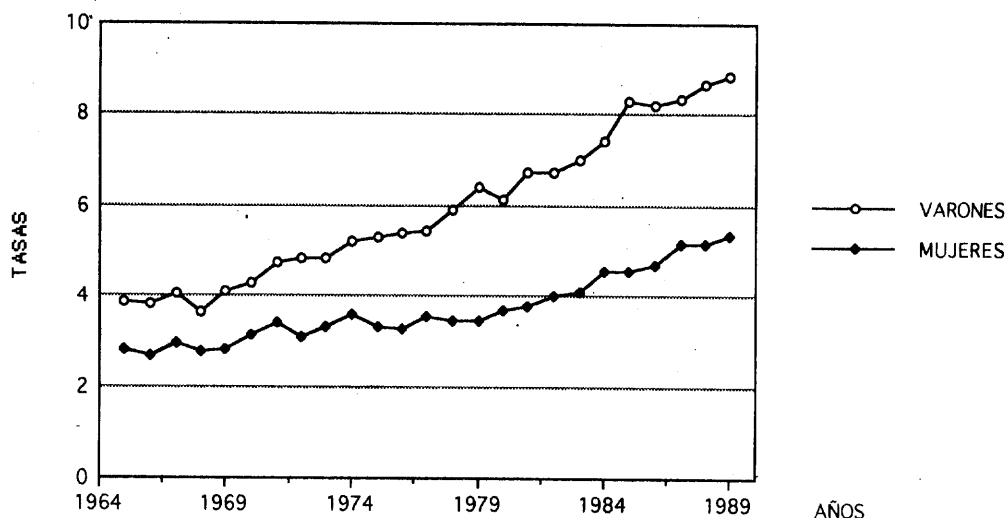
del nutriente, como predictores de la mortalidad<sup>31</sup>.

## RESULTADOS

### Evolución de la mortalidad por cáncer de páncreas en España

La mortalidad por tumor maligno de páncreas en España (figura 1) ha sido linealmente creciente desde 1965 a 1989 (pte de la recta de regresión = 0,15;  $p < 0,001$ ), pasando de una tasa estandarizada de 3,29 por 10<sup>5</sup> habitantes en 1965 a 6,91 por 10<sup>5</sup> habitantes en 1989, cifra que representa un incremento del 115 % para ambos sexos conjuntamente. Si desglosamos la mortalidad por sexos, observamos que, a lo largo del período estudiado, la mortalidad ha sido superior en los varones que en las mujeres, acentuándose progresivamente esta diferencia de mortalidad entre los dos sexos. En los varones, la evolución de las tasas de mortalidad estandarizadas por tumor maligno de páncreas desde 1965 a 1989 puede ajustarse a una recta de ecuación:  $y = -431,67 + 0,221x$ , con un coeficiente de determinación  $r^2 = 0,96$  ( $p < 0,001$ ). En las mujeres, la evolución de las tasas de mortalidad estandarizadas durante el mismo período se ajusta a una recta de ecuación  $y = -197,46 + 0,101x$ , con un coeficiente de determinación  $r^2 = 0,89$  ( $p < 0,001$ ). Según se deduce de estas ecuaciones, cada año el incremento de la tasa de mortalidad en los varones ha duplicado el incremento de la tasa de mortalidad en las mujeres (pte varones = 0,22;  $p < 0,001$ , pte mujeres = 0,10;  $p < 0,001$ ). Así, la tasa de mortalidad estandarizada en los varones correspondiente al año 1965 era de 3,89/10<sup>5</sup>, y en 1989 ascendió a 8,84/10<sup>5</sup>, representando un incremento del 127 %. En las mujeres, la tasa estandarizada de mortalidad en 1965 era de 2,81/10<sup>5</sup>, mientras que en 1989 alcanzó el valor de 5,33/10<sup>5</sup> representando un incremento del 90%.

FIGURA 1

Evolución de la mortalidad por cáncer de páncreas en España (1965-1989). Tasas estandarizadas por 10<sup>5</sup>

### Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de páncreas en España

La distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de páncreas en España, durante el período estudiado, no presenta un patrón regular claramente definido, aunque se advierte un exceso de mortalidad por cáncer de páncreas en las provincias del Norte del país, mientras que en el Sur existe una mayor presencia de provincias con menor mortalidad que la media nacional. En la tabla 1 se presentan las Razones de Mortalidad Estandarizadas (RME) por cáncer de páncreas en las provincias españolas durante el período 1984-1986. Puede observarse que las provincias con valores de RME estadísticamente elevados para los varones son: Las Palmas (RME = 166,3), Asturias (RME = 159,8), Soria (152,6), Guipúzcoa (RME = 151,3), Lugo (RME = 127,7), Gerona (RME = 123,8), Zaragoza (RME = 122,3) y Barcelona (RME = 108,6). Las provincias que presentan un exceso de mortalidad significativo en las muje-

res son: La Rioja (RME = 158,9), Asturias (RME = 153,4), Palencia (RME = 150,0), Salamanca (RME = 138,6) y Zaragoza (RME = 128,1). Entre las provincias con un defecto de mortalidad estadísticamente significativo para los varones podemos destacar Guadalajara (RME = 50,0), Jaén (RME = 54,8), Málaga (RME = 70,1), Madrid (RME = 71,6), Granada (RME = 72,0) y Cuenca (RME = 80,7). Mientras que para las mujeres podemos destacar Murcia (RME = 64,1), Madrid (RME = 65,1), Málaga (RME = 68,7) y Cuenca (RME = 76,7).

En líneas generales podemos apreciar diferencias en el patrón geográfico de la mortalidad por cáncer de páncreas en varones y mujeres, obteniéndose un coeficiente de correlación muy bajo ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ) entre la mortalidad por uno u otro sexo en las 50 provincias españolas. A pesar de ello, el test estadístico nos indica que dichas diferencias no son estadísticamente significativas, existiendo por tanto una correlación positiva (aunque baja) entre la distribución provincial de la mortalidad por cáncer de páncreas en varones y en mujeres.

TABLA 1

Razones de mortalidad estandarizadas (RME) por cáncer de páncreas en las provincias españolas (1984-1986)

<i>Provincias</i>	<i>RME Varones</i>	<i>RME Mujeres</i>
Alava	93,82	88,45
Albacete	95,44	* 80,17
Alicante	112,94	* 79,82
Almería	78,82	96,90
Asturias	** 159,85	** 153,44
Avila	83,53	100,69
Badajoz	87,35	109,66
Baleares	107,65	108,62
Barcelona	** 108,67	100,34
Burgos	112,94	123,45
Cáceres	91,47	103,97
Cádiz	118,82	86,72
Cantabria	112,21	116,72
Castellón	* 69,55	89,83
Ciudad Real	87,50	96,21
Córdoba	112,06	72,93
Coruña (La)	107,50	116,55
Cuenca	* 80,73	* 76,72
Gerona	** 123,82	115,86
Granada	* 72,05	83,97
Guadalajara	* 50	96,90
Guipúzcoa	** 151,32	102,41
Huelva	* 74,70	84,31
Huesca	86,03	101,90
Jaén	* 54,85	84,48
León	111,91	123,10
Lérida	97,06	112,93
Lugo	** 127,79	107,59
Madrid	* 71,61	* 65,17
Málaga	* 70,14	* 68,79
Murcia	93,09	* 64,13
Navarra	118,38	112,76
Orense	87,79	92,93
Palencia	117,06	** 150
(Las Palmas)	** 166,32	82,07
Pontevedra	116,47	90,52
Rioja	98,09	** 158,96
Salamanca	114,26	** 138,62
Tenerife (S.C.)	103,82	* 76,72
Segovia	* 67,94	130,17
Sevilla	95,74	86,21
Soria	** 152,64	90,34
Tarragona	95,88	88,10
Teruel	84,41	119,48
Toledo	86,32	92,93
Valencia	108,00	99,48
Valladolid	124,85	93,79
Vizcaya	111,76	104,83
Zamora	* 66,47	113,79
Zaragoza	** 122,35	** 128,10

\* = RME significativamente inferior a la nacional ( $p < 0.05$ ).\*\* = RME significativamente superior a la nacional ( $p < 0.05$ ).

En la Tabla 2 se presenta un cuadro resumen de los valores mínimo y máximo, así como de la media nacional correspondientes al consumo "per capita" en las 50 provincias españolas. Podemos observar gran variabilidad en los consumos de alimentos, reflejo de la riqueza cultural y de tradiciones alimentarias en las distintas zonas del país.

### Correlación entre alimentación y cáncer de páncreas

En la Tabla 3, se muestran los resultados del análisis de regresión lineal simple entre las RME por cáncer de páncreas en cada una de las provincias españolas, desglosadas por sexos, durante el período 1984-86, y el consumo "per cápita" de alimentos en dichas provincias 20 años antes (todas las variables de consumo de alimentos se han empleado como tales, excepto los consumos de patatas, pastas y queso a los que se les ha aplicado una transforma-

ción logarítmica para conseguir la normalidad). Por sexos se observan diferencias importantes. En los varones, las correlaciones positivas más elevadas se obtienen para el consumo de leche fresca ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,01$ ), queso ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ), carne de vacuno ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,01$ ) y azúcar ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ); no obteniéndose ninguna correlación negativa estadísticamente significativa. En cambio, para las mujeres, obtenemos correlaciones positivas estadísticamente significativas con el consumo de huevos ( $r = 0,41$ ), leche ( $r = 0,38$ ) y carne de vaca ( $r = 0,27$ ); mientras que las correlaciones negativas más elevadas y estadísticamente significativas se obtienen con el consumo total de frutas ( $r = -0,42$ ), consumo de verduras ( $r = -0,39$ ) y consumo de aceite vegetal ( $r = -0,32$ ). Por tipos de frutas, la mayor correlación negativa se obtiene con el consumo de naranjas ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Podemos observar que los alimentos que presentan correlaciones estadísticamente significativas en ambos sexos son el consumo de carne de vaca y el consumo de leche.

TABLA 2

Consumo "per cápita" de alimentos en España (1964-65). Promedio nacional y valores extremos

Alimentos	Media España	Desviación STD	Mínimo	Máximo
* Cereales y derivados	416,9	76,1	182,7	634,7
Pan	378,2	76,3	127,1	599,2
Arroz	25,5	13,5	9,5	68,4
Pastas	13,1	7,5	3,0	46,8
* Azúcar	39,0	11,1	20,7	72,3
* Total frutas	134,3	48,0	30,9	229,8
Cítricos	50,6	19,0	11,2	86,0
Plátanos	17,1	20,6	3,8	114,7
Otras frutas	66,6	27,7	13,9	125,7
* Total verduras y hortalizas	443,5	223,3	187,1	1.297,5
Verduras	139,7	61,5	48,7	297,2
Patatas	303,7	207,4	132,3	1.071,5
* Total carnes	49,9	20,2	17,3	84,3
Carne de pollo	11,6	9,3	1,4	37,5
Carne de vacuno	16,5	13,0	1,2	53,3
Carne de ovino	15,9	12,5	0,1	55,3
Carne de cerdo	5,8	6,9	0,4	36,3
* Total pescados	54,6	26,1	23,0	135,6
* Leche	2,1	1,1	0,4	5,5
* Legumbres	43,9	17,9	10,1	107,4
* Huevos	41,2	11,6	23,0	68,6
* Aceite vegetal	0,6	0,1	0,2	0,9

\* Los alimentos sólidos se expresan como g/persona/día y los líquidos como dl/persona/día.

TABLA 3

Coefficientes de correlación lineal entre la mortalidad por cáncer de páncreas (84-86) y el consumo de alimentos (64-65) en las provincias españolas

Alimentos	VARONES	MUJERES
	<i>r</i>	<i>r</i>
Pan	- 0.27	- 0.04
Pastas	- 0.14	- 0.18
Aroz	- 0.04	- 0.21
Tot. Cr. y Der.	- 0.27	0.02
Azúcar	* 0,35	0,12
Tot. Frutas	- 0.04	** - 0.42
Pescados	0.14	- 0.18
Huevos	0.06	** 0.41
Leche	** 0,41	** 0.38
Queso	** 0,37	0.18
Carne vaca	** 0,38	* 0.27
Carne cerdo	0,10	0.01
Carne ovino	- 0.15	0.27
Carne pollo	0.08	0.00
Total carnes	0.22	0.26
Legumbres	0.06	0.06
Verduras	- 0.08	** - 0.39
Patatas	0.14	0.02
Aceite vegetal	- 0.21	* - 0.32

\*  $p < 0.05$ .

\*\*  $p < 0.01$ .

\*\*\*  $p < 0.001$ .

En general, los coeficientes de correlación, obtenidos tanto en los varones como en las mujeres, son bajos y la regresión tan sólo es capaz de explicar un bajo porcentaje de la varianza de la variable dependiente. En el caso de los varones, el consumo de leche (alimento que presenta el mayor coeficiente de correlación) sólo explica un 16,8 % de la variabilidad en la mortalidad por cáncer de páncreas, quedando por tanto un 83,2 % de varianza residual inexplicada. En las mujeres los resultados son similares, y el consumo de frutas solamente contribuye a la explicación de un 16,9 % de la varianza.

En cuanto a otras variables de confusión que puedan influir en la relación, consideramos el consumo de tabaco y el consumo de vinos (ya que no disponemos de datos indicativos del consumo total de alcohol desglosados a nivel provincial). El consumo de tabaco viene representado por la variable "gasto *per cápita* en tabaco" durante el período 1964-65, en ausencia de otro indicador más representativo de dicho consumo. El gasto en tabaco muestra un coeficiente de correlación positivo tanto en varones ( $r = 0,18$ ) como en mujeres ( $r = 0,07$ ), aunque en



ambos casos es muy bajo y sin significación estadística. Asimismo, el consumo de vinos presenta en ambos sexos un coeficiente positivo, aunque sólo alcanza la significación estadística en el caso de las mujeres ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,01$ ).

Al seleccionar en un modelo de regresión múltiple las variables alimentarias que mejor contribuyen a la explicación de la variabilidad de la distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de páncreas en España, por el método "stepwise", tal como se detalla en material y métodos, cuando consideramos la mortalidad en los varones, las variables seleccionadas son el consumo de leche y el consumo de quesos, contribuyendo ambas con coeficientes de regresión parcial positivos y explicando conjuntamente el 32 % de la variabilidad en la mortalidad (tabla 4). Para las mujeres, las variables seleccionadas son el consumo total de frutas y el consumo de huevos, explicando la combinación lineal de las mismas un 31 % de la variabilidad de la mortalidad. Tal como puede observarse en la tabla 4, el consumo total de frutas muestra un coeficiente de regresión parcial negativo ( $\beta = -0,37$ ;  $p < 0,01$ ), mientras que el consumo de huevos presenta un coeficiente de regresión parcial positivo ( $\beta = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ). El ajuste de dichas variables por el consumo de tabaco o por el consumo

de tabaco y de vinos no altera el signo ni la significación de los coeficientes de regresión parcial, contribuyendo por otra parte a un ligero incremento del porcentaje de la varianza explicada.

En la tabla 5 se presentan los resultados del análisis de regresión lineal simple entre aporte de energía y nutrientes por los alimentos de la dieta, y la mortalidad por cáncer de páncreas en España. En dicha tabla se incluye también el valor del coeficiente de regresión parcial estandarizado, correspondiente a cada nutriente, tras ajustarlo para el aporte energético global. Como puede observarse, existen diferencias entre sexos con respecto a los resultados obtenidos con algunos nutrientes. En los varones, la correlación positiva más elevada se obtiene con el aporte de grasa animal ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ), seguido del aporte de calcio, riboflavina, vitamina B<sub>12</sub>, proteínas y ácidos grasos saturados. En las mujeres, el coeficiente positivo más elevado se obtiene para el aporte de colesterol ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ), seguido del aporte de grasa de origen animal ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,01$ ). También en las mujeres se obtienen coeficientes negativos estadísticamente significativos con el aporte de ácidos grasos monoinsaturados ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ) y con el aporte de vitamina A ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ).

TABLA 4

Regresión múltiple entre consumo de alimentos (64-65) y mortalidad por cáncer de páncreas (84-86) en las provincias españolas

Varones				Mujeres			
Alimentos	Coef. $\beta$	Coef. $\beta S$	Coef. $\beta SS$	Alimentos	Coef. $\beta$	Coef. $\beta S$	Coef. $\beta SS$
Leche	** 0,40	** 0,40	** 0,36	Huevos	** 0,37	** 0,36	* 0,31
Queso	** 0,39	** 0,44	** 0,47	Frutas	** - 0,37	** - 0,44	* - 0,37
R (múltiple)	*** 0,57	*** 0,58	*** 0,60	R (múltiple)	*** 0,56	*** 0,56	*** 0,59
R <sup>2</sup>	*** 0,32	*** 0,33	*** 0,36	R <sup>2</sup>	*** 0,31	*** 0,31	*** 0,35

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Coef. b = Coeficiente de regresión parcial estandarizado.

S = Ajustado para el consumo de tabaco.

SS = Ajustado para el consumo de tabaco y vinos.

TABLA 5

Coefficientes de regresión lineal (crudos y ajustados por Kcal) entre el aporte de nutrientes (64-65) y la mortalidad por cáncer de páncreas en las 50 provincias españolas (84-86)

Nutrientes	Varones		Mujeres	
	r	$\beta^o$	r	$\beta^o$
Calorías	0,17		0,05	
Proteínas	* 0,35	*** 0,79	0,21	** 0,76
Lípidos	0,08	- 0,01	- 0,12	- 0,22
Hidratos C.	0,08	- 0,24	- 0,10	* - 0,52
Fibra	0,06	- 0,17	- 0,16	* - 0,49
Calcio	*** 0,47	** 0,51	0,26	0,31
Hierro	0,15	0,04	0,05	0,05
Magnesio	0,23	0,26	- 0,04	- 0,06
Cinc	0,11	- 0,02	0,22	0,21
Tiamina	0,18	0,14	0,04	0,07
Riboflavina	** 0,45	** 0,54	* 0,29	** 0,4
E. Niacina	0,27	0,44	- 0,02	- 0,21
Ac. Fólico	0,19	0,15	- 0,19	* - 0,38
Vit. B12	** 0,38	* 0,37	0,06	0,05
Ac. Ascórbico	- 0,15	- 0,17	- 0,22	- 0,07
Vit. A	- 0,08	0,01	* - 0,28	* - 0,34
Vit. E	0,27	0,25	0,11	0,10
Selenio	- 0,08	- 0,10	0,03	- 0,01
Grasa animal	*** 0,48	*** 0,47	** 0,43	** 0,44
Grasa vegetal	- 0,19	- 0,27	* - 0,31	** - 0,46
Colesterol	0,26	* 0,33	** 0,44	** 0,44
AGM	- 0,09	- 0,19	* - 0,29	* 0,39
AGP	- 0,06	- 0,16	- 0,28	* 0,34
AGS	** 0,38	* 0,43	0,19	0,24

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

$\beta^o$  = Coeficiente de regresión parcial del nutriente ajustado por las kcal. totales.

AGM = Ácidos grasos monoinsaturados.

AGP = Ácidos grasos poliinsaturados.

AGS = Ácidos grasos saturados.

Cuando se realiza el ajuste del aporte de nutrientes por las kcal totales en un modelo de regresión múltiple, se observa una elevada correlación positiva estadísticamente significativa de la mortalidad por cáncer de páncreas con el consumo de proteínas totales, tanto en varones ( $\beta = 0,79$ ;  $p < 0,01$ ) como en mujeres ( $\beta =$

$0,76$ ;  $p < 0,01$ ). Del mismo modo, cuando el aporte de grasa de origen animal se ajusta para el aporte energético total, sigue observándose una correlación positiva estadísticamente significativa con la mortalidad por cáncer de páncreas en varones ( $\beta = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ) y en mujeres ( $\beta = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ).

Finalmente, con objeto de valorar la influencia en la validez de los resultados obtenidos de un posible sesgo, introducido por el cambio en los hábitos alimentarios con el tiempo, llevamos a cabo una comparación entre los alimentos consumidos a nivel provincial en 1964-65 y los correspondientes a 1980-81. En la Tabla 6 se presentan los coeficientes de correlación de Pearson entre el consumo "per cápita" de los diferentes ali-

mentos considerados en el estudio en las 50 provincias españolas durante 1964-65 y el consumo de dichos alimentos en las mismas provincias durante 1980-81. Como puede apreciarse, la mayoría de los coeficientes de correlación son muy elevados, indicándonos que, aunque se haya producido un cambio en la cantidad consumida, las diferencias interprovinciales de hábitos de consumo se mantienen estables para la mayoría de los alimentos.

TABLA 6

Coefficientes de correlación de Pearson entre el consumo de alimentos en 1964-65 y 1980-81 en las 50 provincias españolas

<i>Alimentos</i>	<i>r</i>
* Cereales y derivados	0.63
Pan	0.73
Arroz	0.79
Pastas	0.53
* Azúcar	0.41
* Total frutas	0.49
Cítricos	0.14
Plátanos	0.67
Otras frutas	0.50
* Total verduras y hortalizas	0.75
Verduras	0.62
Patatas	0.94
* Total carnes	0.41
Carne de pollo	0.52
Carne de vacuno	0.78
Carne de ovino	0.86
Carne de cerdo	0.01
* Total pescados	0.73
* Leche	0.68
* Legumbres	0.66
* Huevos	0.75
* Aceite vegetal	0.08

## DISCUSION

Como consideraciones previas a la discusión de los resultados obtenidos, realizaremos unos breves comentarios acerca de la calidad de los datos manejados y la metodología empleada en el estudio. En cuanto a los datos de mortalidad por cáncer de páncreas, éstos pueden considerarse como un indicador fiable de la verdadera incidencia del tumor tanto por la escasa supervivencia que presenta<sup>1</sup>, como por la exactitud de los certificados de defunción para esta causa en el período considerado<sup>32</sup>. Por otra parte, los datos de consumo de alimentos pueden considerarse una fuente válida de los hábitos alimentarios en las distintas provincias del país, pero con el inconveniente de que al tratarse de un valor promedio, no nos proporcionan información sobre las diferencias que pudieran existir en cuanto al consumo por sexos o grupos de edad. Estos mismos inconvenientes pueden extrapolarse a los cálculos de aporte de energía y nutrientes por los alimentos de la dieta.

En cuanto a las limitaciones del diseño, son las ya conocidas de los estudios ecológicos<sup>16, 33, 34</sup>, y aunque se empleen, como en este caso, técnicas multivariantes es imposible controlar totalmente el efecto de posibles factores de confusión que influyan en la relación<sup>35</sup>. Sin embargo, este tipo de diseño presenta algunas ventajas entre las que se encuentran: generación de hipótesis, facilidad de realización, bajo coste, posibilidad de evaluación sin sesgo de recuerdo de la dieta pasada con un largo período de latencia (en nuestro caso 20 años), así como la posibilidad de trabajar con una mayor variabilidad de ingestas alimentarias al contemplar distintas zonas geográficas<sup>36</sup>.

El hecho de que el dilatado período de latencia considerado pudiera afectar a la validez de los resultados del estudio, es un aspecto que no podemos precisar, pero a la vista de los elevados coeficientes de correlación obtenidos con la mayoría de los alimentos consumidos en un intervalo de 15 años, podemos afirmar

que las diferencias en los hábitos alimentarios de las 50 provincias españolas se han mantenido estables en el tiempo, y la cifra de consumo considerada no representa tan solo un valor puntual. Por otra parte, la distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de páncreas obtenida en nuestro estudio (84-86) es muy similar a la descrita por Vioque y cols.<sup>37</sup> en 1975-80, y a la de Cayuela y cols.<sup>38</sup> en 1980-84, indicando también que el exceso o defecto de mortalidad por dicha localización tumoral a nivel provincial se mantiene con el tiempo.

Ya hemos comentado anteriormente que la etiología del cáncer de páncreas es escasamente conocida, y en lo referente a la posible asociación entre dieta y cáncer de páncreas, a pesar del creciente interés que ha despertado en los últimos años, existen muy pocos estudios que aporten resultados concordantes. Los primeros estudios ecológicos a nivel internacional señalaban una correlación positiva entre mortalidad por cáncer de páncreas y consumo de grasa total. Así, Segi y cols.<sup>39</sup> en 1969 ya describieron una importante correlación positiva ( $r = 0,66$ ) entre la mortalidad por cáncer de páncreas en 19 países durante 1964-65 y el consumo "per cápita" de grasa total en dichos países durante 1963-65. Posteriormente, en 1975, Doll y cols.<sup>40</sup> en otro estudio ecológico internacional con datos de mortalidad de 32 países, mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa entre la mortalidad por cáncer de páncreas en varones y el consumo "per cápita" de proteínas de origen animal ( $r = 0,80$ ), mientras que la mortalidad por cáncer de páncreas en mujeres presentaba la correlación positiva más elevada con el consumo de azúcar ( $r = 0,64$ ). Sin embargo, la incidencia de cáncer de páncreas mostraba la correlación positiva estadísticamente significativa más elevada con el consumo de huevos, tanto en varones ( $r = 0,61$ ) como en mujeres ( $r = 0,56$ ). Similares resultados obtienen Benhamou y cols.<sup>41</sup>, quienes en otro estudio ecológico llevado a cabo en Francia destacan las importantes correlaciones positivas de la mortalidad por cáncer de páncreas

con el consumo de huevos y con el consumo de azúcar en dicho país. Más recientemente, Vioque y cols.<sup>37</sup> en un estudio ecológico llevado a cabo en España, señalaban también una elevada correlación positiva estadísticamente significativa entre mortalidad por cáncer de páncreas en varones y consumo de queso, mientras que en las mujeres, las correlaciones positivas más importantes se obtenían con los consumos de queso, legumbres, leche y carne de lanar.

En general, nuestros resultados son concordantes con los referidos por estos estudios ecológicos, ya que también encontramos correlaciones positivas estadísticamente significativas entre el consumo de huevos, carne de vaca, leche, queso o azúcar, y la mortalidad por cáncer de páncreas en uno u otro sexo. Estas correlaciones (a excepción del consumo de azúcar), permanecen significativas tras ajustarlas en un modelo de regresión múltiple. Las diferencias detectadas entre varones y mujeres podrían deberse quizá al mayor consumo de tabaco en los primeros, variable que actuaría modificando el riesgo y que no podemos controlar con los datos de que disponemos en este estudio ecológico.

Mac Mahon<sup>42</sup>, en una revisión de los factores de riesgo del cáncer de páncreas publicada en 1982, sólo mencionaba como factor de riesgo dietético el elevado consumo de carnes. Posteriormente, estudios de casos y controles como el de Norell y cols.<sup>12</sup> llevado a cabo en Suecia con 99 casos y dos series de controles (138 de población general y 163 controles hospitalarios) encontraron un riesgo incrementado de cáncer de páncreas en grandes consumidores de carne frita o a la brasa (RR = 1,7; 90 % IC:1,1-2,7 para los que la consumían semanalmente, y RR =13,4; 90 % IC:2,4-74,7 para los que la consumían diariamente). Estos mismos autores señalaban también que la ingesta frecuente de frutas y vegetales estaba asociada a una disminución del riesgo de cáncer de páncreas (RR = 0,5; 90 % IC: 0,3-0,9). Este efecto protector de las frutas, especialmente de los cítricos, fue señalado posteriormente

por Flak y cols.<sup>43</sup>, quienes también observaron un riesgo incrementado de cáncer de páncreas en consumidores habituales de productos derivados del cerdo en su estudio de 363 casos y 1.234 controles. Gold y cols.<sup>44</sup>, en otro estudio de casos y controles, también observaron un menor riesgo de cáncer de páncreas para los mayores consumidores de frutas frescas. Del mismo modo, Baghurst y cols.<sup>9</sup>, observaron un menor consumo de vegetales y frutas en los casos con cáncer de páncreas que en los controles. En nuestro estudio encontramos también correlaciones negativas estadísticamente significativas entre el consumo de frutas o verduras y la mortalidad por cáncer de páncreas, pero sólo en las mujeres. En los varones, se obtienen coeficientes negativos muy bajos, que aumentan en magnitud al controlar por la variable "gasto en tabaco", aunque no alcanzan la significación estadística. Esta observación nos estaría indicando que, posiblemente, exista también una correlación negativa entre consumo de verduras y frutas y mortalidad por cáncer de páncreas en varones, asociación que quedaría enmascarada por el consumo de tabaco.

Con respecto a los estudios que analizan la composición en nutrientes, éstos son todavía más escasos y divergentes que los anteriores. Cabe señalar el estudio de casos y controles llevado a cabo por Durbec y cols.<sup>14</sup>, publicado en 1983, en el que señalaban una asociación positiva del cáncer de páncreas con la ingesta de grasa, y una asociación negativa con la ingesta de hidratos de carbono. Posteriormente, Farrow y Davis<sup>10</sup> señalaron un claro incremento del riesgo de cáncer de páncreas asociado a una mayor ingesta de proteínas y una disminución del riesgo asociado a una mayor ingesta de calcio, no encontrando asociación con la ingesta de grasa total, grasa saturada, colesterol dietético, ácidos grasos poliinsaturados, vitamina A o vitamina C. En nuestro estudio, tras ajustar por el aporte calórico total, obtenemos la correlación positiva más elevada con el aporte de proteínas, tanto en varones como en mujeres. También obtenemos correlaciones positivas elevadas en am-

bos sexos con el aporte de grasa de origen animal, en particular de ácidos grasos saturados, y con el aporte de colesterol. Las correlaciones positivas significativas que se presentan con el calcio, riboflavina y vitamina B12 pueden reflejar una asociación indirecta de estos micronutrientes con los alimentos de origen animal (leche, queso, carnes). Ghadirian y cols.<sup>45</sup>, tras ajustar por el consumo de cigarrillos e ingesta total de energía, encontraron también un mayor riesgo de cáncer de páncreas asociado a un mayor consumo de ácidos grasos saturados (OR = 4,32; 95 % IC: 1,39-13,7). Por otra parte Howe y cols.<sup>46</sup>, en otro estudio de casos y controles, señalaron una asociación positiva de la incidencia de cáncer de páncreas con la ingesta de carbohidratos totales y con el colesterol dietético, y una asociación negativa con la ingesta de fibra dietética y vitamina C. Recientemente, Kalapothaki y cols.<sup>47</sup>, en un estudio de casos y controles llevado a cabo en Atenas, no encontraron asociación significativa de la incidencia de cáncer de páncreas con la ingesta total de energía, proteínas totales, grasa total, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados, colesterol dietético, carbohidratos totales, sacarosa, vitamina C, vitamina A, riboflavina o calcio. Sin embargo, encuentran un riesgo incrementado de cáncer de páncreas asociado a una mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (OR = 1,32; IC 95 %: 1,07-1,63), y una disminución del riesgo asociada a un mayor consumo de fibra (OR = 0,65; IC 95 %: 0,50-0,86).

En conclusión, observamos correlaciones positivas de la mortalidad por cáncer de páncreas con alimentos de origen animal, ricos en grasas saturadas y proteínas, en ambos sexos. Además, en las mujeres, encontramos correlaciones negativas con el consumo de frutas y verduras. Sin embargo, dado que se trata de un estudio ecológico, las asociaciones mostradas aquí como estadísticamente significativas no implican necesariamente una relación causal.

## BIBLIOGRAFIA

1. Boyle P, Hiesch C, Maisonneuve P. Epidemiology of pancreas cancer (1988). *Int J Pancreatol* 1989; 5: 327-346.
2. Lin RS, Kessler I. A multifactorial model for pancreatic cancer in man. *JAMA* 1980; 245: 147-152.
3. Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, Runia S, Boyle P. Lifetime consumption of alcoholic beverages, tea and coffee and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer* 1992; 50: 514-522.
4. Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, Runia S. Life-time history of smoking and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer* 1991; 48: 540-549.
5. Wynder EL. An epidemiological evaluation of the causes of the cancer of the pancreas. *Cancer Res* 1975; 35: 2228-2233.
6. McMichael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. Patterns of gastro-intestinal cancer in European migrants to Australia: The role of dietary change. *Int J Cancer* 1980; 25: 431-437.
7. Olsen GW, Mandel JS, Gibson RW, Wattenberg LW, Schuman LM. A case-control study of pancreatic cancer and cigarettes, alcohol, coffee and diet. *Am J Public Health* 1989; 79: 1016-1019.
8. Bueno de Mesquita HB, Moerman CJ, Runia S, Maisonneuve P. Are energy-providing nutrients related to exocrine carcinoma of the pancreas? *Int J Cancer* 1990; 46: 435-444.
9. Baghurst PA, McMichael AJ, Slavotinek AH, Baghurst KI, Boyle P, Walker AM. A case-control study of diet and cancer of the pancreas. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 167-174.
10. Farrow DC, Davis S. Diet and risk of pancreatic cancer in men. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 423-431.
11. Mills PK, Beeson WL, Abbey DE, Fraser GE, Phillips RL. Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among Adventists. *Cancer* 1988; 61: 2578-2585.
12. Norell SE, Ahlbom A, Erwald R, Jacobson G, Lindberg-Navier I, Olin R et al. Diet and

- pancreatic cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 894-902.
13. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, Warren K, Nardi G. Coffee and cancer of the pancreas. *N Engl J Med* 1981; 304: 630-633.
  14. Durbec JP, Chevillotte G, Bidart JM, Berthezene P, Sarles H. Diet, alcohol, tobacco and risk of cancer of the pancreas: a case-control study. *Br J Cancer* 1983; 47: 463-470.
  15. Jain M, Howe GR, Louis S, Miller AB. Coffee and alcohol as determinants of risk of pancreas cancer: a case-control study from Toronto. *Int J Cancer* 1991; 47: 3843-389.
  16. Morgenstern H. Uses of ecologic analysis in epidemiologic research. *Am J Public Health* 1982; 72: 1336-1344.
  17. Winkelstein W. Some ecological studies of lung cancer and ischaemic heart disease mortality in the United States. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 39-47.
  18. Instituto Nacional de Estadística. Movimientos Naturales de la Población Española. 1965-1987. Madrid: INE, 1968-1991.
  19. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Sendai, Japan: Department of Public Health, Taboku University, School of Medicine, 1960.
  20. Tsai SP, Wen CP. A review of methodological issues of the standardized mortality ratio (SMR) in occupational cohort studies. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 8-21.
  21. Liddell FD. Simple exact analysis of the standardized mortality ratio. *J Epidemiol Community Health* 1984; 38: 85-88.
  22. Instituto Nacional de Estadística. Censo de la Población Española 1981. Madrid: INE, 1983.
  23. Instituto Nacional de Estadística. Padrón Municipal de Habitantes de la Población Española 1986. Madrid: INE, 1989.
  24. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Presupuestos Familiares 1964-65. Madrid: INE, 1969.
  25. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Presupuestos Familiares 1980-81. Madrid: INE, 1984.
  26. Godfrey K. Simple linear regression in medical research. *N Engl J Med*, 1985; 313: 1629-1636.
  27. Rothman K. Multivariate models in Ecologic Analysis. En: *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company, 1986: 304-306.
  28. Andújar MM, Moreiras-Varela O, Gil F. Tablas de composición de alimentos. Instituto de Nutrición (CSIC). Madrid, 1987.
  29. Jiménez A, Cervera P, Bacardi M. Tabla de Composición de alimentos. Sandoz Nutrición, 1990.
  30. Daniel WW. Multiple Regression and Correlation. En: *Biostatistics a foundation for analysis in the Health Sciences*, 3.<sup>a</sup> ed. Nueva York: John Wiley and Sons, 1983; 317-351.
  31. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 17-27.
  32. Benavides FG, Bolumar F, Peris R. Quality of death certificates in Valencia, Spain. *Am J Public Health* 1989; 79: 1352-1354.
  33. Brenner H, Savitz DA, Jockel KH, Greenland S. Effects of Nondifferential Exposure Misclassification in Ecologic Studies. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 85-95.
  34. Clayton DG, Bernardinelli L, Montomoli C. Spatial correlation in ecological analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1193-1202.
  35. Greenland S. Divergent biases in ecologic and individual-level studies. *Stat Med* 1992; 11: 1209-1223.
  36. Cohen BL. Ecological versus case-control studies for testing a linear-no threshold dose-response relationship. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 680-684.
  37. Vioque J, González L, Cayuela A. Cáncer de páncreas: Un estudio ecológico. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 121-125.
  38. Cayuela A, Vioque J, Rodríguez-Arce A, Rojas M, Jimenez-Mengibar C. Diferencias geográficas de la mortalidad por tumores digestivos en España. 1980-1984. *Gac Sanit* 1991; 5: 72-81.
  39. Segi M. Cancer mortality of selected sites in 24 countries (1964-65). Sendai: Japanese

- Department of Public Health, Tohokii University School of Medicine, Japan 1969.
40. 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.
  41. Benhamou S, Clavel F, Rezvani A, Doyon NF. Relation between mortality in cancer of the pancreas and food and tobacco consumption in France. *Biomed Pharmacother* 1982; 36: 389-392.
  42. MacMahon B. Risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1982; 50: 2676-2680.
  43. Falk RT, Williams L, Fontham ET, Correa P, Fraumeni JF. Life-style risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 324-336
  44. Gold EB, Gordis L, Diener MD, Seltser R, Boitnott JK, Bynum TE, et al. *Cancer* 1985; 55: 460-467.
  45. Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Boyle P. Nutritional factors and pancreatic cancer in the francophone community in Montreal, Canada. *Int J Cancer* 1991; 47: 1-6.
  46. Howe GR, Ghadirian P, Bueno de Mesquita HB. A collaborative case-control study of nutrient intake and pancreatic cancer within the SEARCH programme. *Int J Cancer* 1992; 51: 365-372.
  47. Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh C, Karakatsani A, Trichopoulou N, Toupadaki N, et al. Nutrient intake and cancer of the pancreas: a case-control study in Athens, Greece. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 383-389.