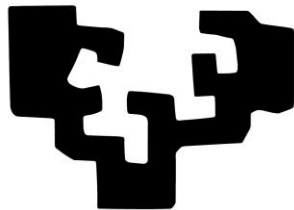


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Influencia del consumo de carne roja sobre el riesgo de cáncer colorrectal
(Revisión bibliográfica)

INÉS VIÑAS GARCÍA-REYERO

UPV/EHU

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA
MÁSTER DE ONCOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA

Resumen

En 2015, un comité de científicos designado por la OMS clasificó el consumo de carne roja como “probablemente carcinogénico” por su supuesta contribución al desarrollo de cáncer colorrectal. Sin embargo, dicha decisión ha sido objeto de controversia y de airado debate científico durante los últimos años.

Considerando el interés de mantener en la dieta un alimento con las cualidades nutricionales de la carne roja, la presente exploración bibliográfica se ha propuesto analizar la evidencia disponible acerca de la potencial carcinogenicidad de su ingesta.

Para cumplir con el objetivo, se ha realizado una búsqueda de artículos científicos publicados en medios especializados con alto factor de impacto. A partir de su análisis, se han explorado los supuestos mecanismos de acción subyacentes, así como la metodología de los estudios epidemiológicos en los que se basa la hipótesis.

El examen de la información recabada dista de sustentar la inclusión de la carne roja en la lista de sustancias probablemente carcinogénicas. A día de hoy, los mecanismos de acción por los que su ingesta promovería la formación de lesiones cancerosas en el epitelio intestinal no se han dilucidado y los resultados de los ensayos experimentales no son concluyentes.

El análisis de las referencias consideradas sugiere prudencia y no apoya una reducción en el consumo de carne roja como estrategia para disminuir el riesgo de cáncer colorrectal.

Índice

1.	Introducción y justificación.....	4
2.	Objetivos	6
2.1	Objetivo principal.....	6
2.2	Objetivos específicos:.....	6
3.	Material y métodos.....	6
4.	Resultados.....	8
4.1	Referencias con formato de revisión	8
4.2	Referencias descriptivas de ensayos experimentales y observacionales.....	9
5.	Discusión	12
5.1	Los mecanismos subyacentes a la posible relación causal entre el consumo de carne roja y el cáncer colorrectal.....	12
5.1.1	Aminas heterocíclicas (HCAs) e hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) ...	12
5.1.2	Hierro hemo y compuestos N-nitroso (NOCs).....	12
5.1.3	Los agentes infecciosos	13
5.2	La presunta contribución de la carne roja al desarrollo de cáncer colorrectal	13
5.3	La evidencia que apoya una reducción del consumo de carne roja como estrategia preventiva para el cáncer colorrectal	14
6.	Conclusiones	17
	Referencias bibliográficas	19

1. Introducción y justificación

En noviembre de 2013, un total de 23 investigadores procedentes de 8 países se reunieron en la ciudad noruega de Oslo con el fin de evaluar la relación entre el consumo de carne roja o procesada con el riesgo de cáncer colorrectal. Sus conclusiones, publicadas en 2014, ponían en duda que existiera evidencia que apoyase la asociación. Señalaron que las interacciones entre el consumo de carne y sus posibles efectos sobre la salud, incluido el potencial aumento en el riesgo de cáncer colorrectal, son extremadamente complejas. Añadieron que la supuesta relación causal se fundamenta en meras asociaciones observacionales de escasa magnitud, vistas en estudios muy heterogéneos y bajo la probable influencia de otros factores, tanto dietéticos, como ambientales y del estilo de vida. En definitiva, este comité de expertos concluyó que la evidencia experimental disponible hasta la fecha no apuntaba en una única dirección. También puso de manifiesto la inconsistencia de los datos epidemiológicos, que juzgó insuficientes para evidenciar una asociación inequívoca entre la ingesta de carne roja o procesada y el riesgo de cáncer colorrectal (1).

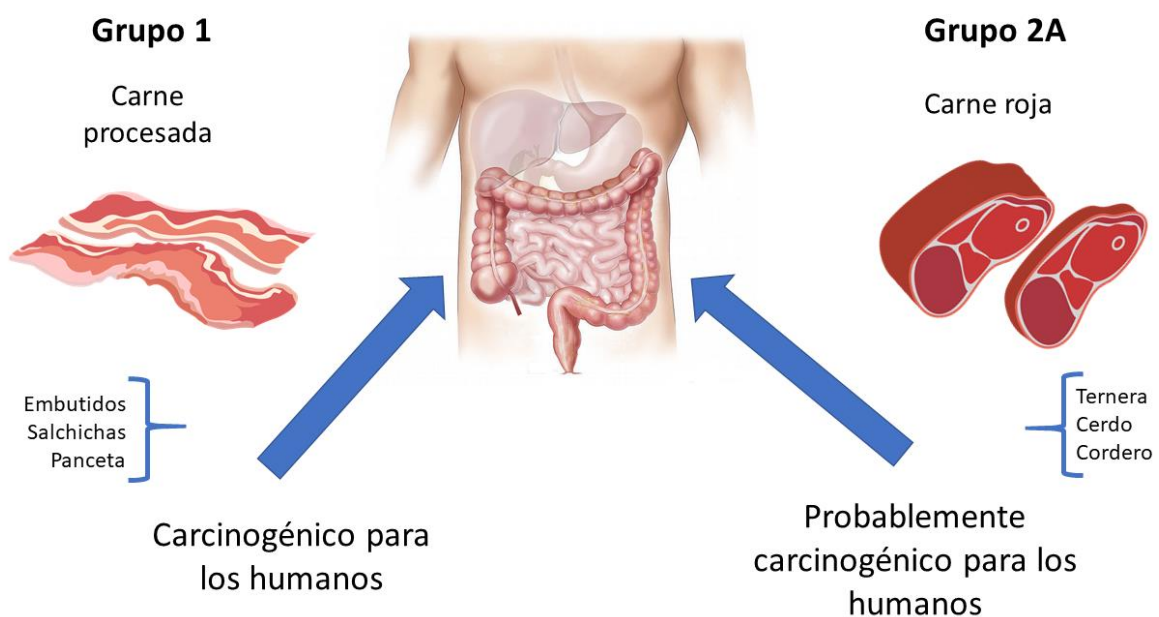


Figura 1: Clasificación de la IARC. Fuente: Elaboración propia, basada en (2,3)

Apenas un año más tarde, en octubre de 2015, un total de 22 investigadores procedentes de 10 países se reunieron en las oficinas de la IARC (*International Agency for Research on Cancer*), un órgano intergubernamental dependiente de la Organización Mundial de la Salud de las Naciones Unidas (OMS), en la ciudad francesa de Lyon. El propósito de este segundo comité de expertos, encomendado por la propia OMS, consistió asimismo en evaluar la presunta carcinogenicidad de la carne roja y procesada. Las resoluciones alcanzadas se adelantaron a modo de resumen en 2015 (2) y se ampliaron en el volumen nº 114 de los monográficos IARC, publicado en 2018 (3).

En esta segunda ocasión, sin embargo, las conclusiones fueron muy distintas a las expuestas por el comité anterior un año antes. De hecho, se consideró que la evidencia disponible constituía prueba suficiente para catalogar la carne procesada dentro del Grupo 1 como “carcinogénica para los humanos”, en base a su relación causal con la incidencia de cáncer colorrectal. Es la misma clasificación que ostentan el plutonio, los rayos X, el tabaco o el amianto. Asimismo, la carne roja fue clasificada dentro del grupo 2A como “probablemente carcinogénica para los humanos”, igual que la acrilamida o los anabolizantes (2,3).

Si bien el análisis del primer grupo de expertos pasó desapercibido para el público general, la conclusión de la IARC sí tuvo gran repercusión. Titulares como “La OMS afirma que la carne procesada causa cáncer” se hicieron eco en un gran número de medios no especializados, como la BBC. Estos señalaban que el análisis de más de 800 estudios llevado a cabo por el grupo de expertos de la IARC sugería que el consumo de 50g de carne procesada cada día (el equivalente a 4 lonchas de panceta, 2 lonchas de jamón o una salchicha) aumenta el riesgo de cáncer colorrectal en un 18% (4). Asimismo, la prensa también advertía que el mismo comité de expertos, designados por la OMS, había concluido que el consumo habitual de carne roja (entendida como toda aquella procedente de animales mamíferos) incrementa el riesgo no solo de cáncer colorrectal, sino también los de próstata y de páncreas. Sin embargo, la evidencia disponible no se consideró lo suficientemente robusta como para considerar la carne roja “carcinogénica” y se clasificó como “probablemente carcinogénica” (5).

No obstante, lejos de dar por zanjada la controversia, a la publicación del informe de la IARC le siguieron algunas críticas. Señalaban que apenas la mitad de los estudios observacionales considerados apuntaban efectivamente a que la carne pudiera tener un efecto carcinogénico y que la relación, además, no se sustentaba en los ensayos experimentales. También se puso de manifiesto la escasa fiabilidad de la metodología utilizada para la recogida de los datos nutricionales en los estudios observacionales que conformaban el grueso de la literatura revisada por el panel de la IARC, realizada a partir de cuestionarios de frecuencia de consumo. Estos se apodan el “talón de Aquiles de la ciencia nutricional”, dada su discutible fiabilidad y tendencia a presentar sesgos sistemáticos a pesar de haber sido validados para la población considerada (6). De hecho, David Klurfeld, uno de los miembros del propio comité de expertos de la IARC, publicó un artículo apenas un mes después del encuentro en Lyon poniendo en evidencia la calidad de los datos utilizados en la evaluación y en entredicho su célebre conclusión de que el consumo de carne procesada es “carcinogénica” y el de carne roja es “probablemente carcinogénica”. También describió su participación en el comité como “la experiencia profesional más frustrante de su carrera”. Incluso manifestó su inquietud ante una interpretación errónea de los datos observacionales, como la que años antes llevaría a considerar las dietas baja en grasa como protectoras ante la enfermedad cardiovascular o el cáncer de mama, asociaciones ambas refutadas en ensayos aleatorizados posteriores (7).

Sin embargo, ni este último artículo, ni el resto de las críticas al informe de la IARC, tuvieron apenas difusión. Y la opinión generalizada actual tiende a mantener que el consumo habitual de carne roja aumenta el riesgo de cáncer colorrectal.

En vista de que la carne es uno de los alimentos más densos en nutrientes de que disponemos, fuente de proteínas de alta calidad, además de selenio, hierro hemo, zinc y vitaminas B1, B2, B3, B6 y B12, la presente revisión pretende indagar en la literatura disponible para aseverar si una reducción en su ingesta podría compensar y reducir la incidencia de cáncer colorrectal.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

El propósito último de esta revisión consistirá en analizar la evidencia disponible acerca de la relación causal entre el consumo de carne roja y el riesgo de cáncer colorrectal.

2.2 Objetivos específicos:

A fin de dar respuesta al mencionado objetivo principal, se han considerado los objetivos específicos siguientes:

- Analizar los mecanismos fisiológicos subyacentes a la posible relación causal entre la ingesta de carne roja y el riesgo de cáncer colorrectal.
- Explorar si la evidencia disponible apunta a que la ingesta de carne roja contribuye al desarrollo del cáncer colorrectal.
- Estudiar la conveniencia de recomendar al público general una disminución en la ingesta de carne roja como estrategia preventiva del cáncer colorrectal.

3. Material y métodos

La exploración bibliográfica se ha proyectado de manera que la búsqueda de literatura científica arrojará referencias cuyo título o resumen contuviera las palabras clave expuestas en la Tabla 1. Se ha realizado durante el mes de junio de 2020, a través del motor de búsqueda *PubMed*, disponible en la página web de la NIH (*National Library of Medicine*).

Tabla 1. Criterios y operadores de búsqueda.

<i>"colorectal"</i>	<i>AND</i>	<i>"cancer"</i>	<i>AND</i>	<i>"red meat"</i>
---------------------	------------	-----------------	------------	-------------------

Fuente: Elaboración propia.

Los resultados se han filtrado según el año de su publicación, descartándose aquellos de más de diez años de antigüedad. Tampoco se han considerado aquellos cuyo texto completo no fuera accesible o estuviera escrito en un idioma distinto al español o el inglés.

La búsqueda ha arrojado dieciséis referencias. Se ha procedido a cribar los resultados según el factor de impacto de la publicación. Se han considerado únicamente aquellos artículos publicados en medios ubicados en el primer y segundo cuartil del área de oncología, medicina o nutrición según la base de datos *SCImago Journal and Country Rank* (8).

Finalmente, se han revisado un total de doce referencias, expuestas en la tabla 2 siguiente en orden alfabético según el apellido del primer autor. Los artículos con formato de metaanálisis o de revisión que se han incluido en la presente exploración se resumen en la tabla 3 del apartado de Resultados. No se han descartado por considerarse una fuente inestimable de información, muy útiles para adquirir una visión general de la temática de interés. Asimismo, las características de los artículos referidos a ensayos experimentales y observacionales se detallan en la tabla 4 del apartado de Resultados.

Tabla 2. Referencias revisadas

Ref.	Título	Año	Autor/es	Publicación	Formato
9.	<i>Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science</i>	2015	Alexander D, et al.	<i>Journal of the American College of Nutrition</i>	Revisión y metaanálisis
10.	<i>Red Meat Intake, NAT2, and Risk of Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 11 Studies</i>	2015	Ananthakrishnan A, et al.	<i>Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention</i>	Análisis combinado de estudios de casos y controles
11.	<i>Processed and Unprocessed Red Meat and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Modification by Time</i>	2015	Bernstein A, et al.	<i>PLoS ONE</i>	Estudio de cohortes
12.	<i>Polymorphisms in Base Excision Repair Genes as Colorectal Cancer Risk Factors and Modifiers of the Effect of Diets High in Red Meat</i>	2010	Brevik A, et al.	<i>Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention</i>	Estudio de casos y controles
13.	<i>Red Meat and Colorectal Cancer</i>	2015	Faruk Aykan N	<i>Oncology Reviews</i>	Revisión sistemática
14.	<i>The Influence of Red Meat on Colorectal Cancer Occurrence Is Dependent on the Genetic Polymorphisms of S-Glutathione Transferase Genes</i>	2019	Klusek J, et al.	<i>Nutrients</i>	Estudio de casos y controles
15.	<i>Risk of Colorectal Cancer in Relation to Frequency and Total Amount of Red Meat Consumption. Systematic Review and Meta-Analysis</i>	2010	Smolińska K, et al.	<i>Archives of Medical Science</i>	Revisión sistemática y metaanálisis
16.	<i>Red Meat-Derived Nitroso Compounds, Lipid Peroxidation Products and Colorectal Cancer</i>	2019	Steinberg P	<i>Foods</i>	Revisión
17.	<i>Intake of Different Types of Red Meat, Poultry, and Fish and Incident Colorectal Cancer in Women and Men: Results from the Malmö Diet and Cancer Study</i>	2017	Vulcan A, et al.	<i>Food and Nutrition Research</i>	Estudio de casos y controles
18.	<i>Interaction Between Red Meat Intake and NAT2 Genotype in Increasing the Risk of Colorectal Cancer in Japanese and African Americans</i>	2015	Wang H, et al.	<i>PLoS One</i>	Estudio de casos y controles
19.	<i>Carcinogen Metabolism Genes, Red Meat and Poultry Intake, and Colorectal Cancer Risk</i>	2012	Wang J, et al.	<i>International Journal of Cancer</i>	Estudio de casos y controles
20.	<i>Red Meat Consumption and Cancer: Reasons to Suspect Involvement of Bovine Infectious Factors in Colorectal Cancer</i>	2011	Zur Hausen H	<i>International Journal of Cancer</i>	Revisión

Fuente: Elaboración propia.

4. Resultados

A partir de la revisión de las referencias obtenidas se ha extraído la información para discutir la carcinogenicidad del consumo de carne roja, respondiendo así al objetivo de la presente exploración. Los artículos finalmente revisados se exponen a continuación.

4.1 Referencias con formato de revisión

Los detalles de las revisiones y metaanálisis consultados se resumen en la tabla 3 siguiente, ordenados según el apellido del primer autor.

Tabla 3. Resumen de las referencias con formato de revisión

Autor (año)	Metodología y objetivos	Conclusiones	Ref.
Alexander D, et al. (2015)	Metaanálisis de las asociaciones entre el consumo de carne roja y el riesgo de cáncer colorrectal (CRC), estratificado según tanto el animal de origen de la carne como según la zona anatómica concreta de aparición del cáncer. Se efectúa un análisis de sensibilidad estadística de 27 estudios de cohortes independientes y una evaluación del efecto dosis-respuesta.	Señala que los datos epidemiológicos actuales que relacionan el consumo de carne roja con el riesgo de CRC arrojan asociaciones muy débiles, heterogéneas y sin la posibilidad de aislarlas de otros factores tanto dietéticos, como del estilo de vida. También destaca la falta de evidencia clara de que se dé un efecto dosis-respuesta real entre ambos. Concluye que el conocimiento actual no permite aseverar que la ingesta de carne roja merezca la consideración de predictor del riesgo de CRC.	(9)
Ananthakrishnan A, et al. (2015)	Análisis combinado de estudios de casos y controles que examina la influencia del rendimiento (según su genotipo) de la enzima NAT2 (o N-acetiltransferasa), encargada de metabolizar las aminas heterocíclicas (HCAs), sobre el riesgo de CRC en función de la ingesta de carne roja.	Halla una asociación entre una ingesta elevada de carne roja y el riesgo de CRC (únicamente en estudios retrospectivos), aunque independiente del genotipo o rendimiento de NAT2. Dicha asociación deja de ser significativa al ajustarse los datos según el consumo de tabaco o el índice de masa corporal. El análisis sugiere que la exposición a HCAs no desempeña un papel relevante en la patogénesis del CRC.	(10)
Faruk N (2015)	Revisión sistemática de metaanálisis que examinan la relación entre el CRC y el consumo de carne, así como de los mecanismos subyacentes a la misma (el hierro hemo, las HCAs, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), los compuestos N-nitroso (NOCs) y los agentes infecciosos).	Concluye que tanto los estudios epidemiológicos de carácter prospectivo como sus metaanálisis apuntan a una asociación entre el consumo elevado de carne roja y procesada con un riesgo de CRC aumentado en un 20-30%. Opina sin embargo que la carne es una fuente inestimable de nutrientes y que debe formar parte de una dieta saludable, especialmente la carne blanca baja en grasa y el pescado.	(13)
Smolińska K, et al. (2010)	Revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales (publicados hasta 2009) que examina la asociación entre el CRC y tanto la cantidad como la frecuencia de consumo de carne roja (los autores describen como alta una ingesta habitual de carne superior a una media de 50g por día).	Sugiere que es la frecuencia del consumo de carne roja, más que la cantidad ingerida, el factor de riesgo en la carcinogénesis del colon y del recto. También lanza la hipótesis de que una exposición permanente a los agentes con potencial carcinogénico (las HCAs y los PAHs) que se forman en la carne roja durante su cocinado a altas temperaturas sería la responsable del desarrollo tumoral.	(15)

Steinberg P (2019)	Revisión que analiza la evidencia disponible que relaciona los NOCs derivados del consumo de carne roja (que estimularían la formación de lesiones promutagénicas en el ADN, aumentando el riesgo de mutaciones carcinogénicas y por ende de CRC), los productos de la peroxidación lipídica (inducida por el hierro hemo) y el CRC.	Sugiere que el consumo de elevadas cantidades de carne roja, debido a su contenido en hierro hemo, va acompañado de una formación significativa de NOCs en las células epiteliales del tracto digestivo. Ese mismo hierro hemo, abundante en la carne roja pero no en la carne blanca y el pescado, podría potenciar la formación de productos inflamatorios resultado de la peroxidación de los lípidos presentes en la carne. Tanto la cascada inflamatoria como la presencia de NOCs podría aumentar el riesgo de CRC.	(16)
Zur Hausen H (2011)	Revisión que presenta una hipótesis para explicar por qué el consumo de carne blanca o pescado no se asocia con un riesgo aumentado de CRC a pesar de que su cocinado también produzca HCAs y PAHs.	Manifiesta la posibilidad de que la carcinogenicidad de la carne roja (especialmente de bóvido) se deba a la presencia de agentes infecciosos virales presentes en la carne poco cocinada, sumada sinérgicamente al efecto de los compuestos carcinogénicos que se forman con el propio cocinado a altas temperaturas (las HCAs y los PAHs, principalmente).	(20)

Resumen de la información recabada a partir de las revisiones obtenidas en la búsqueda bibliográfica.
Fuente: Elaboración propia.

Las revisiones consultadas distan de ser homogéneas en sus conclusiones. Si bien la mayoría asumen que el consumo de carne roja efectivamente aumenta el riesgo de cáncer colorrectal (sin entrar a examinar la fiabilidad de los estudios epidemiológicos en los que se basa dicha asunción), no coinciden en sus hipótesis acerca de los posibles mecanismos subyacentes (10,13,15,16,20). La única referencia que realiza un análisis detallado, tanto de la metodología utilizada en dichos estudios observacionales, como de la potencia estadística de sus resultados, pone en entredicho la asociación (9). Así pues, las referencias con formato revisión obtenidas a través de la exploración bibliográfica han resultado ser un claro reflejo de la controversia que a día de hoy sigue generando la relación presuntamente causal entre el consumo de carne roja y el cáncer colorrectal.

4.2 Referencias descriptivas de ensayos experimentales y observacionales

La búsqueda no arrojó ningún ensayo experimental, ni con sujetos humanos, ni con animales, ni con líneas celulares de cultivo. Sin embargo, el presente trabajo sí ha considerado las conclusiones de un gran número de estudios experimentales, disponibles gracias a la inclusión en el mismo de la información aportada por las referencias con formato de revisión, basadas tanto en ensayos observacionales, como experimentales.

Sí se han revisado los seis ensayos observacionales que estudian la relación entre el consumo de carne roja y el riesgo de cáncer colorrectal obtenidos gracias a la búsqueda y tras la criba posterior. Estos han comprendido dos estudios de cohortes (11,17) y cuatro estudios de casos y controles (12,14,18,19), que se resumen en la tabla 4 siguiente.

Tabla 4. Ensayos

Formato	Muestra	Duración	Registro dietético	Ajustes estadísticos	Conclusiones	Autor (año)	Ref.
Estudio de cohortes	87.108 mujeres	35 años	Cuestionario de frecuencia de consumo que se administra cada 4 años	Se ajusta por edad, historial familiar de CRC, consumo de tabaco y alcohol, índice de masa corporal, nivel de actividad física, uso regular de aspirinas, antiinflamatorios no esteroideos, multivitamínicos y terapia hormonal (en mujeres), además de ingesta calórica total y consumo ajustado a esta última de folato, calcio, vitamina D y fibra.	El consumo de carne roja mínimamente procesada presenta una correlación inversa con el riesgo de CRC distal y no se asocia con el riesgo de CRC proximal.	Bernstein A, et al. (2015)	(11)
	47.389 hombres	26 años		La ingesta de carne roja procesada sí correlaciona con el riesgo de CRC (una ración al día aumenta el riesgo un 1,15), particularmente de CRC distal (una ración al día aumenta el riesgo un 1,36). Sin embargo, al ajustar el consumo de carne roja procesada a los 4 últimos años, la asociación desaparece.			
Estudio de cohortes	27.931	15 años	Autorregistro de la ingesta diaria y entrevista	Se ajusta por edad, sexo, presencia de diabetes, grado de actividad física, nivel de educación, consumo de tabaco y alcohol, índice de masa corporal, así como por uso de antiinflamatorios no esteroideos y de terapia hormonal (en mujeres).	El consumo de ternera correlaciona inversamente con el cáncer de colon en la población general, mientras que en los hombres sí se asocia a un riesgo aumentado de cáncer rectal (en un 1,82). La ingesta de cerdo se asocia a un mayor riesgo de CRC (en un 1,41). En los hombres, una ingesta alta de carne procesada también se asocia a un riesgo aumentado de CRC (en un 1,23).	Vulcan A, et al. (2017)	(17)

Formato	Muestra	Registro dietético	Factores considerados y ajustes estadísticos		Conclusiones	Autor (año)	Ref.
Estudio de casos y controles	939 (577 casos y 362 controles)	Encuesta acerca del consumo de carne roja, sin considerar el resto de la dieta	Se estudia la presencia de SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido) en cuatro genes (APEX1, PARP, XECC1 y OGG1), que dificultarían la reparación del ADN dañado por las partículas carcinogénicas generadas durante la cocción de la carne, aumentando el riesgo de CRC. Sin ajustes estadísticos por otros factores del estilo de vida.		Halla una asociación entre el SNP Val626Val del gen PARP, una actividad de reparación del ADN disminuida y un riesgo aumentado de desarrollo de CRC con la ingesta de carne roja. Sugiere que el aumento del riesgo de CRC asociado a las dietas altas en carne roja podría deberse al daño oxidativo al ADN por la presencia de radicales libres.	Brevik A, et al. (2010)	(12)

Formato	Muestra	Registro dietético	Factores considerados y ajustes estadísticos	Conclusiones	Autor (año)	Ref.
Estudio de casos y controles	301 (197 casos y 104 controles)	Encuesta acerca del consumo de carne roja, sin considerar el resto de la dieta	Se analizan ciertos polimorfismos del gen GST (responsable de procesos de desintoxicación celular), que dificultarían la actividad de la enzima glutatión s-transferasa, lo que a su vez aumentaría la exposición a las partículas carcinogénicas generadas durante la cocción de la carne y, por ende, el riesgo de CRC. Toda la muestra era no fumadora. Sin ajustes estadísticos por otros factores del estilo de vida.	En ausencia de polimorfismos en el gen GST, la elevada ingesta de carne roja no correlaciona con el riesgo de CRC. Sin embargo, un alto consumo de carne roja sí se asocia con un riesgo aumentado (en un 3,8 para GSTM1 y en un 3,4 para GSTP1). Sugiere que las dietas altas en carne roja solo incrementan el riesgo de CRC cuando los procesos de desintoxicación celular mediados por el glutatión se ven dificultados por polimorfismos en el gen GST.	Klusek J, et al. (2019)	(14)
Estudio de casos y controles	2.217 casos y 3.788 controles japoneses 527 casos y 4.527 controles afroamericanos	Encuesta acerca del consumo de carne roja, sin considerar el resto de la dieta	Se considera el genotipo de NAT2, el gen que codifica la enzima activadora de las HAAs (aminas heterocíclicas aromáticas) con potencial carcinogénico generadas durante la cocción de la carne y cuyo rendimiento se ha asociado con un riesgo aumentado de CRC en algunos estudios en poblaciones caucásicas. Se ajusta por sexo, edad, índice de masa corporal, consumo de tabaco, uso regular de aspirinas y consumo estimado diario de folato, calcio y fibra.	Se observa una interacción entre el genotipo de NAT2, el riesgo de CRC y el consumo de carne roja procesada en ambos grupos étnicos. La asociación entre el riesgo de CRC y la ingesta de carne roja es más acusada en aquellos individuos que presentan el fenotipo rápido de NAT2 (en un 1,62), lo que sugiere que el rendimiento de la enzima influiría en el riesgo de CRC, de modo que los fenotipos lentos de NAT2 anularían la asociación y los rápidos la acentuarían.	Wang H, et al. (2015)	(18)
Estudio de casos y controles	884 (577 casos y 307 controles)	Cuestionario de frecuencia de consumo de carne roja, aves, fruta y verdura	Se consideran 7 genes involucrados en el metabolismo de 3 partículas carcinogénicas que se postulan como culpables de la asociación entre el consumo de carne roja y el riesgo de CRC, las aminas heterocíclicas (HCAs), los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) y los compuestos N-nitroso (NOCs). Se ajusta por edad, sexo, consumo de tabaco, índice de masa corporal, nivel de actividad física, enfermedades intestinales, colesterolemia, estado civil, uso de aspirinas, ibuprofeno o suplementos de folato, nivel de educación e ingresos.	Señala que el genotipo CYP1A2 de la enzima activadora de las HCAs influiría en el efecto del consumo de carne roja cocinada a altas temperaturas sobre el riesgo de CRC. También apunta a que el genotipo GSTP1 de la enzima glutatión s-transferasa, involucrada en la desintoxicación celular de las HCAs, los PAHs y los NOCs, modifica la asociación entre la ingesta de aves de corral cocinadas a altas temperaturas y el riesgo de CRC. Se concluye que las HCAs que se forman con la cocción explicarían que exista un riesgo aumentado de CRC en las dietas ricas en carne.	Wang J, et al. (2012)	(19)

Resumen de los ensayos analizados ordenados en función del formato y alfabéticamente según el apellido del primer autor. Fuente: Elaboración propia.

5. Discusión

5.1 Los mecanismos subyacentes a la posible relación causal entre el consumo de carne roja y el cáncer colorrectal

La carne roja (entendida como toda aquella procedente de animales mamíferos) resulta una fuente inestimable de proteínas de alto valor biológico y de micronutrientes esenciales, como las vitaminas del grupo B, el hierro y el zinc. Sin embargo, su cocinado (especialmente a altas temperaturas) promueve la formación de sustancias químicas con potencial carcinogénico, en particular de las aminas heterocíclicas (HCAs) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs). La exposición a dichas sustancias, junto con la contaminación por agentes virales de la carne y con una concentración elevada de hierro hemo, que a su vez promovería la formación de compuestos N-nitroso (NOCs), constituyen los principales mecanismos que se postulan como responsables de la posible relación causal entre el consumo de carne roja y el riesgo de CRC. No obstante, la evidencia que avala dicha asociación en la actualidad no es en absoluto concluyente. De hecho, la inclusión de la carne roja en la lista de probables carcinógenos por parte de la IARC en 2015 ha suscitado mucha controversia.

5.1.1 Aminas heterocíclicas (HCAs) e hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs)

Tanto las HCAs como los PAHs son sustancias carcinogénicas que se forman durante la cocción a altas temperaturas, especialmente cuando se gratina, se fríe o se cocina sobre la llama. La exposición reiterada a estos compuestos por parte de las células que conforman el epitelio intestinal se considera uno de los mecanismos subyacentes a la presunta relación causal entre la ingesta de carne roja y el CRC.

A pesar de que muchas de las referencias revisadas apoyan sin titubeos la hipótesis de que estos compuestos, resultado de la pirólisis de la carne, subyacen a la aparición de lesiones en el ADN que promueven el cáncer (12,13,14,18,19), las opiniones de los expertos a este respecto distan de ser homogéneas. Los resultados de uno de los ensayos considerados, de hecho, incluso ponen en duda la plausibilidad de dicha hipótesis (10).

Asimismo, 2 de las revisiones sugieren que la evidencia sobre la que se apoya este mecanismo causal no es concluyente. Señalan que los ensayos experimentales que evidencian la probada carcinogenicidad de estos compuestos en roedores utilizan concentraciones de 1.000 a 100.000 veces superiores a las que contendrían los alimentos humanos y su efecto nocivo parece limitarse a dietas exentas de calcio o de vitamina E. Además, a pesar de que una proporción significativa de expertos recurra a dichas sustancias carcinogénicas para explicar el mecanismo subyacente al supuesto incremento del riesgo de CRC subsiguiente al consumo de carne roja, estos compuestos se forman en todos los alimentos proteicos cuando pasan por el proceso de cocción. Y el consumo de carne blanca, pescado, cereales o legumbres no se ha asociado con un riesgo aumentado de cáncer (15,20).

5.1.2 Hierro hemo y compuestos N-nitroso (NOCs)

A diferencia de la ingesta de carne roja, la epidemiología nutricional no ha asociado la de carne blanca, aquella procedente de aves, con el riesgo de CRC. Y únicamente se diferencia de la carne roja en su contenido en hierro hemo, la forma más biodisponible del elemento, cuya concentración es aproximadamente 10 veces menor (13). Por ello, la exposición del epitelio intestinal al hierro hemo se postula como uno de los mecanismos causales de la presunta carcinogenicidad de la carne roja.

En concreto, se ha sugerido que el hierro hemo promovería la formación de NOCs, que a su vez comprometería la integridad del ADN celular, aumentando el riesgo de cáncer. No obstante, la evidencia empírica sobre la que se sustenta dicha hipótesis es débil e inconsistente. Asimismo, los estudios epidemiológicos que han examinado la asociación entre la ingesta de hierro hemo y la incidencia de CRC han arrojado resultados contradictorios y de escasa o nula potencia estadística (9).

El análisis de los artículos revisados sugiere que, a pesar de su innegable potencial como sustancia involucrada en la carcinogénesis colorrectal, la evidencia disponible dista de permitir aseverar que la presencia de hierro hemo en el epitelio intestinal sea perjudicial. De hecho, el Dr. Klurfeld, un miembro reticente del mismo comité de la IARC que etiquetó al consumo de carne roja como “probablemente carcinogénico”, afirma que a día de hoy no existen datos que sustenten que la presencia de concentraciones normales de hierro hemo en el intestino humano provoque daño alguno (7).

5.1.3 Los agentes infecciosos

Las discrepancias en cuanto al mecanismo subyacente al potencial carcinogénico de la carne roja han promovido el surgimiento de nuevas teorías. Entre ellas, la que propone una de las revisiones analizadas: los agentes infecciosos potencialmente presentes en carne de bóvido, el ya bautizado como “factor bovino”. La hipótesis se sustenta en que virus potencialmente oncogénicos (como los virus del poliovirus o del papiloma) podrían contaminar la carne bovina, promoviendo infecciones latentes en el tracto colorrectal. La tendencia a consumir este tipo de carne tanto cruda como menos cocinada que la de otros mamíferos podría acentuar el riesgo de contaminación. Sin embargo, la hipótesis de los virus bovinos no ha contribuido a mitigar la controversia, en particular debido a que los datos epidemiológicos por países no acaban de sustentarla. Por ejemplo, las estadísticas de CRC en Mongolia, un país que consume gran cantidad de carne de bóvido sin cocinar, son relativamente bajas. Tampoco cuadran los números de Arabia Saudí, donde el consumo de carne de animales bovinos es muy alto y la incidencia de CRC es menor que en Corea, donde se consume menos (20).

Así, aunque la hipótesis del “factor bovino” sí abre una puerta que merece la pena investigar, tampoco ofrece una explicación plenamente satisfactoria por el momento.

5.2 La presunta contribución de la carne roja al desarrollo de cáncer colorrectal

El papel del consumo de carne roja en el desarrollo de lesiones precancerosas con el potencial de convertirse en tumores del epitelio intestinal ha sido ampliamente cuestionado por la comunidad científica. La incertidumbre que aún hoy rodea esta hipótesis crea confusión entre los médicos y los nutricionistas, que aspiran a traducir los resultados de los estudios en recomendaciones dietéticas prácticas. Sin embargo, la dificultad de interpretar la compleja evidencia epidemiológica trasciende más allá de la relación entre carne roja y CRC: toda la ciencia epidemiológica nutricional se enfrenta a considerables desafíos.

La interpretación de los hallazgos de los estudios epidemiológicos que investigan la dieta y sus consecuencias sobre la salud involucra gran número de consideraciones metodológicas, desde la rigurosidad en el registro de la ingesta, las diferencias en los patrones alimenticios de las distintas poblaciones, la disparidad en las definiciones de los alimentos o la diversidad en la calidad de los mismos, así como los inevitables efectos de las variables no dietéticas que influyen sobre el resultado, hasta la variabilidad genética en la absorción, el metabolismo y los requerimientos de los distintos nutrientes (9,21).

Resulta virtualmente imposible diseñar e implementar un estudio epidemiológico nutricional que permita inferir una relación causal entre un alimento y una consecuencia para la salud sin que el resto de factores dietéticos o del estilo de vida ejerzan de variables confusoras (22). Una de las revisiones analizadas, por ejemplo, concluye que la ingesta de carne roja aumenta el riesgo de CRC en base a que en la llamada “dieta occidental” (rica en alimentos altamente procesados con grasas hidrogenadas y azúcar) abunda el consumo de carne (15). Sin embargo, a pesar de que también señala la presencia de compuestos como los PAHs en la carne roja como mecanismo causal de las lesiones precancerosas, lo cierto es que estos compuestos también se forman en verduras, panes y cereales. De hecho, son estos últimos los que se calcula contribuyen en mayor medida a la ingesta de PAHs en la dieta occidental media (23). Así, la conclusión de que la mayor incidencia de CRC en las personas que siguen una dieta alta en comida rápida ultraprocesada es debida a su mayor ingesta de carne roja carece de una base empírica robusta.

Sumado al reto de interpretar rigurosamente los hallazgos de la epidemiología nutricional, cabe mencionar que esta área de investigación es particularmente proclive a acusar sesgos. Adicionalmente a la escasa precisión de los datos que aportan los cuestionarios de frecuencia de consumo, los investigadores deben elegir qué información recogida es relevante para su estudio o qué datos enfatizar para aumentar las probabilidades de que su artículo sea efectivamente aceptado y publicado en los medios especializados. Por el llamado “sesgo de publicación”, bien conocido por los investigadores, las revistas científicas tienden a favorecer estudios cuyo resultado no es nulo. Así, un ensayo que concluya que el consumo de carne roja no se asocia con el riesgo de CRC tiene menos probabilidades de ser publicado que uno que efectivamente halle una relación, aunque esta sea de exigua magnitud (9). En la práctica, este hecho se traduce en que los estudios publicados que efectivamente asocian el consumo de carne roja con el riesgo de CRC, ya de por sí con resultados de escasa potencia estadística, no son realmente una muestra significativa e imparcial del total de investigación realizada.

Así, aunque la dieta sea un factor con un gran potencial para reducir su riesgo de incidencia, el análisis de la información recabada a través de la presente exploración bibliográfica no permite aseverar que la ingesta de carne roja efectivamente promueva la aparición de CRC.

5.3 La evidencia que apoya una reducción del consumo de carne roja como estrategia preventiva para el cáncer colorrectal

A pesar de las conclusiones del panel de expertos de la IARC y de su inclusión de la carne roja en la lista de sustancias con potencial carcinogénico, la evidencia que sostiene la asociación causal entre su consumo y el riesgo de CRC dista de ser concluyente. Adicionalmente a las dificultades propias de la epidemiología nutricional, en especial con respecto a la fiabilidad del registro de información dietética y a la influencia de factores confusores, cabe considerar la fuerza de la asociación en aquellos estudios en los que efectivamente se ha evidenciado.

Los estudios observacionales son la base de la epidemiología y resultan en extremo útiles para emitir hipótesis. Sin embargo, cuando el riesgo relativo (entendido como el cociente entre el número de casos y el número de controles, que cuantifica la fuerza de la asociación) resulta menor a 2, se estima improbable que el estudio considerado permita inferir causalidad a salvo de sesgos sistemáticos o factores confusores (24).

El mayor triunfo de los estudios epidemiológicos del s.XX fue la confirmación de que el tabaco influye sobre el desarrollo del cáncer de pulmón. Los datos observacionales evidenciaron un riesgo de incidencia entre 15 y 35 veces mayor para los fumadores que para los no fumadores.

La fuerza de la asociación es abrumadora. A día de hoy, nadie osaría poner en duda que el consumo de tabaco se ha ganado a pulso su lugar de honor en el grupo 1 de sustancias carcinogénicas de la clasificación de la OMS. Sin embargo, la fuerza estadística de la evidencia observacional disponible para la presunta carcinogenicidad del consumo de carne roja no es comparable. El riesgo relativo que arrojan los estudios que sí apuntan a que podría existir una asociación resultan entre 10 y 20 veces menores que los que sentenciaron al tabaco y apenas superan el 1,5 (una cifra incluso inferior al mínimo teórico de 2 que permitiría plantear una potencial causalidad).

La figura 2 siguiente muestra gráficamente la diferencia entre ambas asociaciones. La fuerza de la asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de cáncer de pulmón se encuentra muy por encima del mínimo teórico de 2 y en un orden de magnitud mayor que la de la ingesta de carne roja y CRC. Cabe mencionar además que estos números se basan en los mismos estudios que registran los datos dietéticos mediante el dudoso método de administrar cuestionarios de frecuencia de consumo, así que también cargan con las dificultades inherentes a la epidemiología nutricional. Y a pesar de que estos apenas distinguen entre una hamburguesa comprada en una cadena de comida rápida (a menudo acompañada de un refresco azucarado, pan industrial y salsas con grasas hidrogenadas) de un estofado de buey de pasto con verduras de la huerta, los datos que condenarían el consumo de carne roja distan mucho de ser tan concluyentes como los que sentenciaron al tabaco.

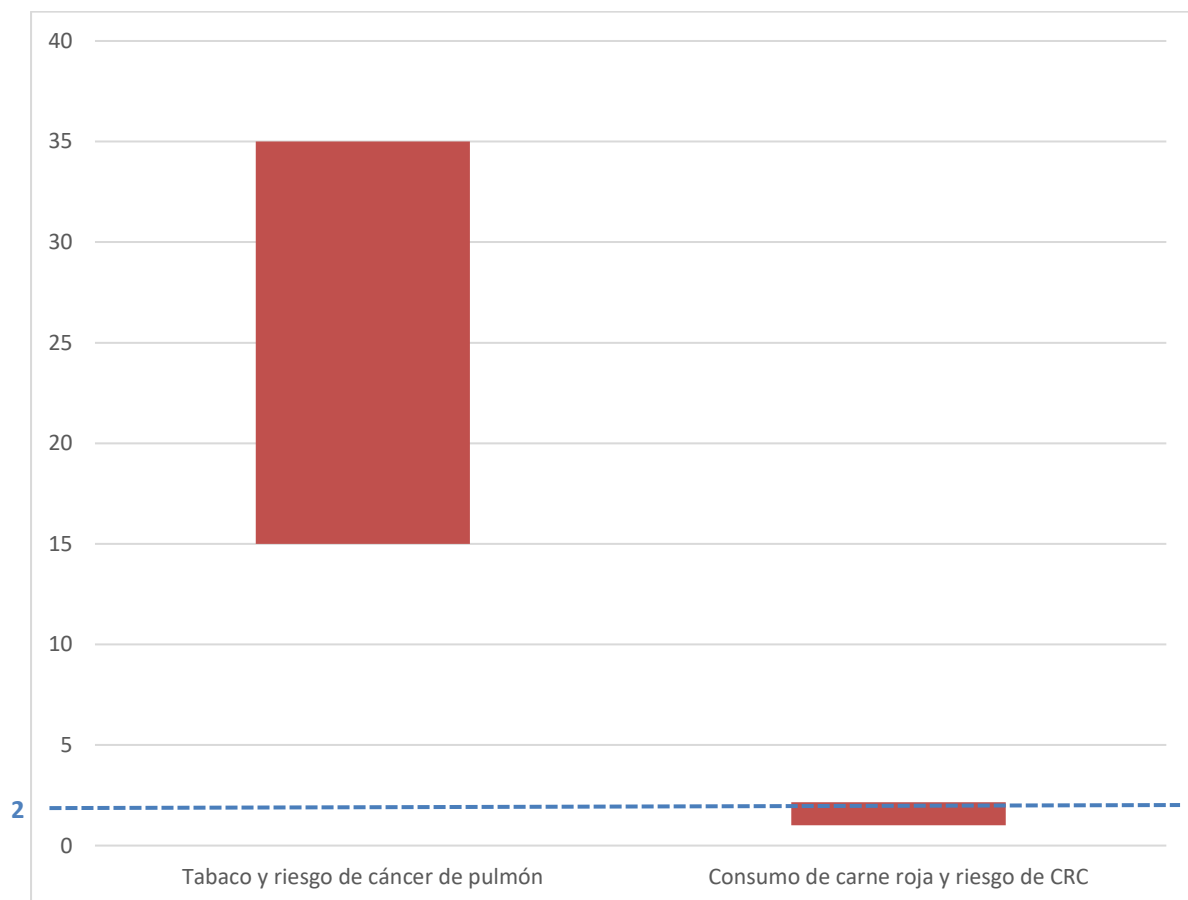


Figura 2: Comparación de la fuerza de la asociación entre el tabaco y el riesgo de cáncer de pulmón y la del consumo de carne roja con el de CRC. Fuente: Elaboración propia, basada en (15,25)

No obstante, de las 12 referencias revisadas, únicamente 5 pretenden aseverar si la hipótesis de partida se sostiene o, lo que es lo mismo, si la carne roja efectivamente promueve el desarrollo de CRC (9,11,13,15,17). Y un total de 3 de esas 5 concluyen que dicha asociación no existe (9,11,17). Uno de los ensayos incluso encuentra un riesgo disminuido de incidencia de CRC con el consumo habitual de ternera (17). Las otras 2 referencias que efectivamente se plantean la hipótesis de partida, ambas metaanálisis de estudios observacionales, sí hallan evidencia de que dicha asociación podría existir. Sin embargo, cabe destacar que los riesgos relativos combinados de los estudios incluidos en ambos metaanálisis apenas alcanzan el 1,5 (13,15), una cifra inferior a 2 (el umbral teórico de fiabilidad) y de un orden de magnitud menor que los 15 a 35 que arrojaban los estudios que relacionaron el tabaco con el cáncer de pulmón.

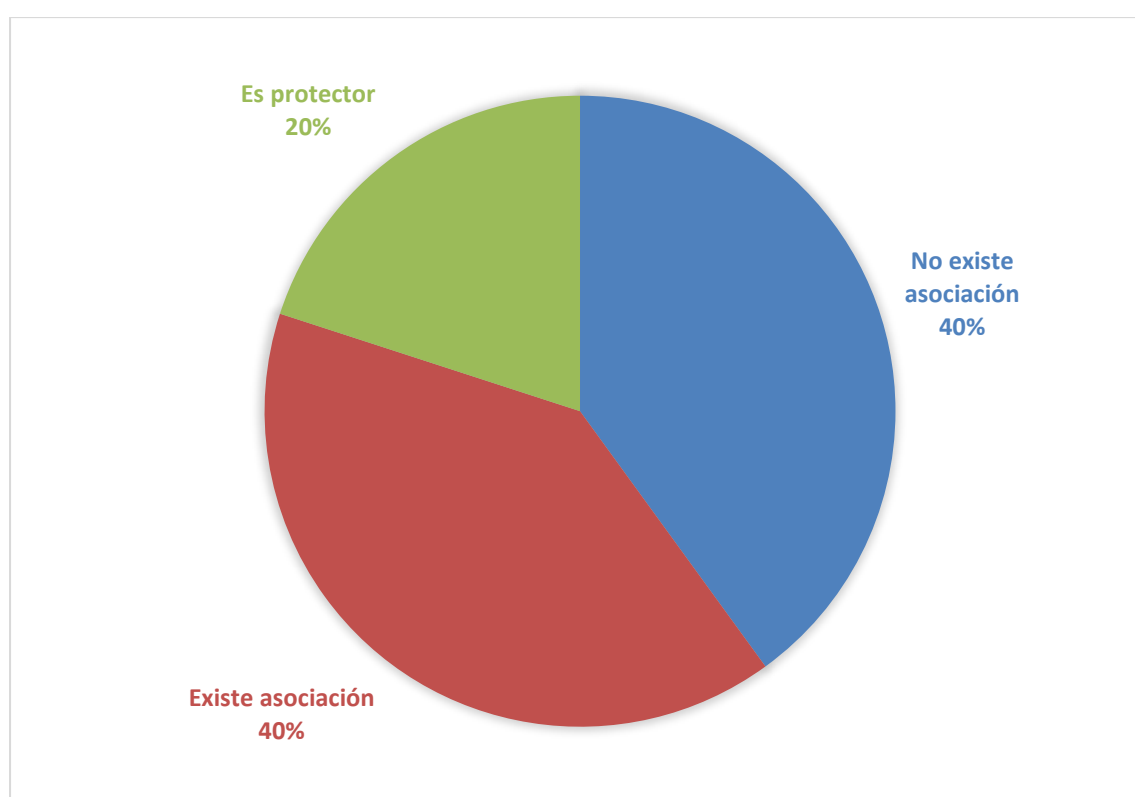


Figura 3: Asociación entre consumo de carne roja y el CRC. Fuente: Elaboración propia, basada en (9,11,13,15,17)

El resto de los artículos arrojados por la búsqueda proponen sus propias hipótesis de los posibles mecanismos causales subyacentes a la asociación o estudian la implicación de diversos polimorfismos genéticos, sin plantearse de inicio la certeza de la misma. De todos ellos, un total de 4 (12,14,18,19) la dan por confirmada en base a los mismos metaanálisis antes mencionados (13, 15) y a un informe acerca de la influencia de la dieta y la actividad física sobre el cáncer, publicado en 2007 por dos asociaciones, la World Cancer Research Fund y el American Institute for Cancer Research (26).

Este documento de enorme interés, sin embargo e igual que el metaanálisis que se menciona en el apartado anterior (15), también equipara la “dieta occidental” (que sería aquella rica en comida rápida y alimentos ultra-procesados con ingredientes de escasa calidad nutricional y gran cantidad de aceites vegetales oxidados, harinas refinadas y azúcar) con un consumo elevado de carne roja, señalando a esta última (y no a la dieta ultra-procesada en sí) como responsable del aumento de incidencia de CRC. Una actualización posterior de este informe, publicada en 2017, refuerza su recomendación de reducir al máximo el consumo de carne roja y procesada en base al propio informe de la IARC (3), publicado tras la primera edición.

Asimismo, 2 de los artículos revisados que dan por verdadera la hipótesis (10,20) se sustentan directamente en un metaanálisis, publicado en 2011, que halló un aumento del riesgo de CRC en un 1,17 para incrementos de 100g en el consumo de carne roja y en un 1,18 en la procesada como evidencia de que sí (27). De nuevo, estos riesgos relativos apenas alcanzan el mínimo teórico de 2 que se exige para plantear causalidad y son de un orden de magnitud menor que los que evidenciaron el papel del tabaco en el cáncer de pulmón.

A pesar de la gran ambigüedad y escasa firmeza de la evidencia actual que apoya la reducción o incluso la eliminación de la carne roja, la fuerte cobertura de los medios de comunicación podría estimular a los consumidores a adaptar una estrategia de "la seguridad ante todo" que podría dar lugar a la abolición total de la carne roja de la dieta. Sin embargo, hay razones para no renunciar a ella. La carne roja es un alimento muy denso en nutrientes y típicamente tiene una mejor proporción de ácidos grasos poliinsaturados $\omega 6:\omega 3$ y significativamente más vitamina A, B6 y B12, zinc y hierro que la carne blanca. Las carencias de hierro siguen siendo comunes, tanto en los países en desarrollo, como en zonas de los países industrializados, en particular en los niños en edad preescolar y las mujeres en edad de procrear. La carne roja también contiene altos niveles de carnitina, coenzima Q10 y creatina, que son compuestos bioactivos con innegables efectos positivos sobre la salud (1).

Así, el análisis de la información recabada en la presente exploración bibliográfica apunta a la prudencia a la hora de recomendar una reducción de la ingesta de carne roja como estrategia preventiva del CRC. Si bien la evidencia sí sugiere que la “dieta occidental” ultraprocesada se asocia con un riesgo aumentado de lesiones precancerosas en el epitelio intestinal, no permite distinguir si la culpable es la carne roja u otros factores dietéticos.

6. Conclusiones

A pesar de la decisión del comité de expertos de la IARC que en 2015 clasificó la carne procesada como carcinogénica y la carne roja como probablemente carcinogénica, los datos disponibles a día de hoy no apuntan claramente en una dirección, ni sostienen su conclusión de manera robusta. Tampoco se ha señalado aún un mecanismo causal por el que la ingesta de carne roja promueva el desarrollo de pólipos colorrectales potencialmente cancerígenos cuyo análisis en profundidad no arroje información contradictoria.

Tanto las limitaciones inherentes a la propia epidemiología nutricional, como la cuestionable fiabilidad de los datos que conforman el sustento de sus estudios observacionales (aportados por cuestionarios de frecuencia de consumo) o el llamado “sesgo de publicación” (por el que las revistas científicas tienden a rechazar los estudios con resultado nulo), como la escasa magnitud de las asociaciones que efectivamente se han registrado, unidas a la gran disparidad de resultados obtenidos, llaman a la prudencia.

La información recopilada y analizada en la presente revisión bibliográfica no permite apoyar la conveniencia de recomendar una reducción en el consumo de carne roja para disminuir el riesgo de CRC. Sin embargo, sí apunta a la necesidad de incluir una dieta nutritiva y equilibrada en el arsenal de intervenciones modificables que contribuirán a reducir el riesgo de incidencia de cáncer colorrectal.

Referencias bibliográficas

1. Oostindjer M, Alexander J, Amdam GV, Andersen G, Bryan NS, Chen D, et al. The role of red and processed meat in colorectal cancer development: a perspective. *Meat Science*. 2014;97(4):583-96.
2. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1599-600.
3. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Red meat and processed meat. International Agency for Research on Cancer. 2018;114.
4. Gallagher J. Processed meats do cause cancer - WHO. BBC Health. 26 de octubre de 2015. Recuperado de: <https://www.bbc.com/news/health-34615621>
5. Simon S. World Health Organization Says Processed Meat Causes Cancer. American Cancer Society. 2015. Recuperado de: <https://www.cancer.org/latest-news/world-health-organization-says-processed-meat-causes-cancer.html>
6. Hackett A. Food Frequency Questionnaires: Simple and cheap, but are they valid? *Maternal & Child Nutrition*. 2011;7(2):109-11.
7. Klurfeld DM. Research gaps in evaluating the relationship of meat and health. *Meat Sci*. 2015;109:86-95.
8. Journal Rankings. SCImago Journal and Country Rank [Internet]. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad de Granada, Extremadura, Carlos III y Alcalá de Henares; 2018; disponible en: <http://www.scimagojr.com>
9. Alexander DD, Weed DL, Miller PE, Mohamed MA. Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science. *Journal of the American College of Nutrition*. 2015;34(6):521-43.
10. Ananthakrishnan AN, Du M, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, Casey G, et al. Red meat intake, NAT2, and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of 11 studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(1):198-205.
11. Bernstein AM, Song M, Zhang X, Pan A, Wang M, Fuchs CS, et al. Processed and Unprocessed Red Meat and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Modification by Time. *PLOS ONE*. 2015;10(8):e0135959.
12. Brevik A, Joshi AD, Corral R, Onland-Moret NC, Siegmund KD, Le Marchand L, et al. Polymorphisms in Base Excision Repair Genes as Colorectal Cancer Risk Factors and Modifiers of the Effect of Diets High in Red Meat. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(12):3167.
13. Faruk Aykan N. Red meat and colorectal cancer. *Oncology Reviews*. 2015; disponible en: <https://www.oncologyreviews.org/site/article/view/288>
14. Klusek J, Nasierowska-Guttmejer A, Kowalik A, Wawrzycka I, Chrapek M, Lewitowicz P, et al. The Influence of Red Meat on Colorectal Cancer Occurrence Is Dependent on the Genetic Polymorphisms of S-Glutathione Transferase Genes. *Nutrients*. 2019;11(7):1682.
15. Smolińska K, Paluszkiwicz P. Risk of colorectal cancer in relation to frequency and total amount of red meat consumption. Systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2010;6(4):605-10.
16. Steinberg P. Red Meat-Derived Nitroso Compounds, Lipid Peroxidation Products and Colorectal Cancer. *Foods*. 2019;8(7):252.

17. Vulcan A, Manjer J, Ericson U, Ohlsson B. Intake of different types of red meat, poultry, and fish and incident colorectal cancer in women and men: results from the Malmö Diet and Cancer Study. *Food & Nutrition Research*. 2017; Recuperado de: <https://foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/1240>
18. Wang H, Iwasaki M, Haiman CA, Kono S, Wilkens LR, Keku TO, et al. Interaction between Red Meat Intake and NAT2 Genotype in Increasing the Risk of Colorectal Cancer in Japanese and African Americans. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0144955.
19. Wang J, Joshi AD, Corral R, Siegmund KD, Marchand LL, Martinez ME, et al. Carcinogen metabolism genes, red meat and poultry intake, and colorectal cancer risk. *International Journal of Cancer*. 2012;130(8):1898-907.
20. Hausen H zur. Red meat consumption and cancer: Reasons to suspect involvement of bovine infectious factors in colorectal cancer. *International Journal of Cancer*. 2012;130(11):2475-83.
21. Miller PE, Alexander DD, Weed DL: Uncertainty of results in nutritional epidemiology. *Nutrition Today*. 2014; 49:147–152.
22. Fogelholm, M., Kanerva, N. & Männistö, S. Association between red and processed meat consumption and chronic diseases: the confounding role of other dietary factors. *Eur J Clin Nutr* 69. 2015; 1060–1065.
23. Bansal V, Kim K. Review of PAH contamination in food products and their health hazards. *Environment International*. 2015; 84:26-38.
24. Shapiro S. Looking to the 21st century: have we learned from our mistakes, or are we doomed to compound them? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2004; 13: 257–265
25. World Health Organization. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans – Tobacco Smoke and Involuntary Smoking (Volume 83). 2004;Lyon.
26. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective (The Third Expert Report). World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2007; London.
27. Chan DSM, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *Plos One*. 2011;6(6):e20456.