



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Alimentación y cáncer: Dime qué comes y te diré cómo te sienta

Autor:

Leticia Eguiraun Hernando

Director/a:

Iñaki Xarles Irastorza Terradillos

© 2017, Leticia Eguiraun Hernando

Leioa, 27 de marzo de 2017

ÍNDICE

1. Introducción
2. Hipótesis
3. Objetivos
 - 3.1. Objetivos generales
 - 3.2. Objetivos específicos
4. Material y métodos
5. Resultados y discusión
 - 5.1. Factores carcinógenos
 - 5.1.1. Carne roja
 - 5.1.1.1. Grupo hemo
 - 5.1.1.2. Aminas heterocíclicas aromáticas
 - 5.1.1.3. Hidrocarburos aromáticos policíclicos
 - 5.1.1.4. Compuestos N-nitrosos
 - 5.1.1.5. Carne procesada
 - 5.1.2. Aves de corral
 - 5.1.3. Carbohidratos refinados
 - 5.1.4. Grasas
 - 5.1.5. Alcohol
 - 5.1.6. Dieta occidental
 - 5.1.6.1. Dieta occidental y obesidad
 - 5.1.7. Contaminantes alimentarios
 - 5.1.7.1. Salazón de pescado
 - 5.1.7.2. Aflatoxinas
 - 5.2. Factores protectores
 - 5.2.1. Aves de corral
 - 5.2.1.1. Niacina
 - 5.2.1.2. Selenio
 - 5.2.2. Pescado
 - 5.2.2.1. Ácidos grasos omega-3
 - 5.2.2.2. Vitamina D
 - 5.2.3. Leche y productos lácteos

- 5.2.3.1. Calcio
 - 5.2.3.2. Ácido linoleico conjugado
 - 5.2.3.3. Esfingolípidos
 - 5.2.3.4. Bacterias
 - 5.2.4. Legumbres
 - 5.2.4.1. Isoflavonas
 - 5.2.5. Cereales integrales
 - 5.2.6. Fibra alimentaria
 - 5.2.7. Frutas y verduras
 - 5.2.7.1. Salicilatos
 - 5.2.7.2. Vitamina C
 - 5.2.8. Grasas
 - 5.2.8.1. Ácidos grasos monoinsaturados
 - 5.2.8.2. Ratio ácidos grasos omega-6/omega-3
 - 5.2.9. Antioxidantes
 - 5.2.10. Dieta mediterránea
- 6. Conclusiones
 - 7. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer se ha convertido en una de las enfermedades más prevalentes del siglo XXI, con un importante impacto sanitario, económico y personal. Es una de las principales causas de muerte en todos los países del mundo, independientemente de la renta de los mismos¹, así como la segunda causa de mortalidad en Estados Unidos y en la mayoría de los países desarrollados; supone un 29% de las muertes anuales en Alemania, hasta un 33% en España e incluso un 44% en Japón². A pesar de estas cifras abrumadoras, las muertes por los tipos de cáncer más comunes en los países desarrollados –colon, recto, próstata y mama- han disminuido en los últimos años, gracias a la prevención primaria, diagnóstico precoz y mejoría de los tratamientos. Sin embargo, las probabilidades de desarrollar un tumor (o neoplasia) en la edad adulta siguen siendo altas: hasta un 50% en los hombres y un 33% en las mujeres².

Aunque los datos en los países desarrollados son favorables, según las últimas estadísticas de la International Agency for Research on Cancer (IARC), a nivel mundial se prevé un aumento en la incidencia del cáncer, así como en su mortalidad, debido principalmente a tres factores: crecimiento de la población, aumento de la esperanza de vida, y algunos estilos de vida nocivos para la salud¹.

Cuando se habla de estilo de vida se incluyen varios aspectos: la realización de actividad física, la exposición solar, el tabaquismo, la dieta, etc. El efecto que ejerce sobre la salud forma parte del término que Tercyak³ denomina “behavioral science”. Este concepto hace referencia a la parte de la salud pública encargada de actuar sobre aquellos factores que pueden prevenir y/o eliminar las enfermedades crónicas. Esto es de suma importancia en el cáncer, ya que se ha visto que hasta un 50% de los tumores pueden evitarse solo con el abandono del hábito tabáquico y una dieta adecuada³.

En los últimos años se ha generado mucha controversia en torno a la importancia que puede tener un estilo de vida no saludable sobre la aparición de diversas enfermedades. En las enfermedades cardiovasculares se ha demostrado que los

hábitos nocivos -especialmente una dieta inadecuada, rica en sal y grasas- aumentan el riesgo de padecer dichas enfermedades⁴. En el caso de los tumores, hay numerosos estudios que han demostrado una relación entre ciertos componentes de la dieta y diversos tipos de cáncer, aunque todavía hace falta más investigación al respecto.

Los factores dietéticos pueden dividirse en dos grupos: por un lado aquellos que favorecen la aparición de neoplasias o que contribuyen a que empeore su evolución; y por otro, los que ayudan a prevenirlas o que tienen un efecto positivo sobre la evolución de las mismas.

Aquellos nutrientes considerados perjudiciales son los que contienen factores carcinógenos. Según la definición de la Sociedad Americana contra el Cáncer, un carcinógeno es una sustancia que produce cáncer⁵. Para ello, actúa a nivel genético y epigenético⁶ a través de mecanismos complejos y variados.

La epigenética hace referencia a los factores no genéticos que influyen sobre la regulación génica sin modificar la secuencia del ADN. Es uno de los principales métodos para controlar y modificar el código genético, y así el desarrollo y diferenciación de las distintas líneas celulares⁷. Existen diversos mecanismos de regulación epigenética, pero los más importantes son la metilación de histonas y la metilación del ADN. Las histonas son proteínas estructurales unidas al ADN que participan en la regulación génica del material hereditario⁸. La metilación de las mismas provoca la activación o represión de los genes, de modo que alteraciones en la regulación epigenética pueden provocar cambios en la expresión de genes, dando lugar a células malignas⁷. Por otro lado, la metilación del ADN se produce principalmente en las islas CpG, que son regiones del ADN formadas por dinucleótidos de citosina y guanina, y que se encuentran en las zonas del ADN donde empieza la transcripción, los promotores. Se ha asociado la hipermetilación del ADN con el silenciamiento de genes supresores de tumores, así como de otros genes implicados en la diferenciación de las células madre⁷. Asimismo, se ha demostrado que estas modificaciones epigenéticas no solo pueden causar la malignización de las células, sino que también predisponen a éstas a adquirir más mutaciones y a la inestabilidad genómica⁷.

Los carcinógenos que se encuentran en la dieta pueden ser de origen natural, es decir, parte de los alimentos, o pueden generarse al procesar o cocinar los mismos⁹.

Al primer grupo pertenecen, entre otros, las aflatoxinas⁹, un tipo de micotoxinas que se encuentran principalmente en el maíz, cacahuetes y, en menor medida, en las semillas de soja, entre otros muchos alimentos¹⁰. Al igual que el resto de micotoxinas, son formadas por hongos – principalmente del género *Aspergillus*- que colonizan los alimentos en determinadas condiciones ambientales, como la humedad, temperaturas elevadas, lluvias fuertes, almacenar el cultivo mojado, etc.¹¹. Asimismo, se engloban en este grupo a otras sustancias químicas como las hidracinas o los alcaloides¹².

Dentro de los carcinógenos que surgen del procesamiento o cocción de los alimentos se encuentran las nitrosaminas, que se forman durante la cloración del agua¹³; o las aminas heterocíclicas, que se generan durante el procesamiento de alimentos a partir de precursores que se encuentran en los mismos (glucosa, aminoácidos, etc.)¹².

Por otro lado, existen alimentos cuyo consumo se ha asociado a una disminución de casos de ciertos tumores. Esto es gracias a la presencia de diferentes sustancias, entre ellas los ácidos grasos omega 3 o los antioxidantes, que son moléculas que impiden la oxidación de otras moléculas evitando así la formación de radicales libres⁹. Los radicales libres son sustancias químicas altamente reactivas debido a la presencia de un electrón desapareado, el cual las hace muy inestables y susceptibles de reaccionar con otras sustancias del organismo¹⁴. Se forman en el metabolismo celular normal en la cadena respiratoria mitocondrial y están implicados en la activación de diversas vías de comunicación celular. Sin embargo, cuando se forman en exceso, por situaciones de inflamación o exposición a agentes oxidativos (virus, rayos UV, etc.), dan lugar a moléculas que se unen de forma inestable al ADN. Estas uniones inestables pueden causar daños a distintos niveles, como en la transcripción del material genético, en la reparación del DNA, etc.¹⁵.

En resumen, existen ciertos componentes en los alimentos que pueden tener efecto a nivel molecular y genético y generar –o prevenir- diversas enfermedades, entre ellas el cáncer. Esto es de suma importancia, y más aún hoy en día, ya que cada vez se

consumen más alimentos procesados y tratados, y menos alimentos frescos y naturales.

En esta revisión se va a analizar el efecto de los alimentos sobre la aparición de tumores así como los mecanismos a través de los cuales ejercen dicho efecto.

2. HIPÓTESIS

La dieta tiene un efecto sobre la aparición de diversos tipos de tumores, de modo que conociendo que alimentos ejercen un efecto protector, y cuales un efecto dañino, se puede diseñar una dieta adecuada para cada tipo de tumor que forme parte tanto de la prevención primaria a nivel poblacional, como del tratamiento multidisciplinar de los pacientes oncológicos.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS GENERALES

Revisión bibliográfica sobre los efectos de distintos tipos de alimentos sobre distintos tipos de cánceres, determinando si favorecen la aparición de éstos, o, por el contrario, ejercen un efecto protector.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer con que tumores se asocian los distintos tipos de alimentos, ya sea de forma beneficiosa o perjudicial.
- Determinar que componentes de cada alimento son los responsables del efecto carcinógeno o protector.
- Establecer los mecanismos a nivel molecular y genético que favorecen o impiden la formación y el desarrollo de las células tumorales.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión sistemática de artículos científicos consultando la base de datos de “PubMed” sin restricción de fecha y en idioma inglés, aplicando los filtros de “Review” y “Free Full Text”. Se revisaron los abstracts, y en los casos necesarios los

artículos completos, teniéndose en cuenta los artículos que incluían las palabras “diet” AND “cancer” AND “carcinogens” y por otro lado la asociación de “cancer” AND “alcohol” OR “aflatoxins” OR “omega-3 fatty acids” OR “dietary fiber”.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Hasta hace unos años no se le daba importancia a la dieta como parte de la prevención y tratamiento del cáncer, sin embargo, cada vez hay más evidencia de que la dieta es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de tumores. Más de un 30% de las neoplasias en adultos pueden prevenirse –o retrasarse- con la dieta, además de con una vida físicamente activa y un peso corporal saludable².

5.1. FACTORES CARCINÓGENOS

En primer lugar se van a analizar los nutrientes que contienen factores carcinógenos.

5.1.1. Carne roja

Uno de los alimentos más estudiados es la carne roja, que incluye la carne de vaca, cerdo y cordero. Hay evidencia de que la carne roja es un factor de riesgo para el cáncer de colon y recto², aunque no queda claro si es por la carne en sí, por el alto contenido en grasas o por la preparación de la misma. En el primer meta-análisis sobre la relación entre el cáncer colorrectal (CCR) y la carne roja realizado por Sandhu y cols¹⁶ en la Universidad de Cambridge, se concluyó que un consumo diario mayor a 100g (una porción) está asociado a un incremento en el riesgo de CCR del 12-17%. Otros estudios sitúan el límite diario a partir del cual el riesgo es estadísticamente significativo entre 120-140g¹⁷. En otro meta-análisis realizado por Smolińska y cols¹⁸ entre 1994 y 2009 se observó un aumento moderado del riesgo del CCR, sin embargo, se concluyó que se debía más a la frecuencia de consumo que a la cantidad de carne roja consumida.

El CCR es el tercer tumor más frecuente en hombres y el segundo en mujeres a nivel mundial¹⁹, de modo que evitando el consumo de alimentos relacionados con su aparición, se podría contribuir a disminuir el número de casos. Existen distintos

compuestos carcinógenos presentes en la carne roja que podrían ser los responsables del aumento del riesgo del CCR. Los más frecuentes son: el grupo hemo, aminas heterocíclicas aromáticas, hidrocarburos aromáticos policíclicos y los compuestos N-nitrosos¹⁷.

5.1.1.1 Grupo hemo

Un aumento en el consumo de hemo está asociado a un aumento en la incidencia del cáncer de colon²⁰.

El grupo hemo es una molécula formada por hierro ferroso y una porfirina y está presente en la hemoglobina de los glóbulos rojos de la sangre. La carne roja contiene abundante sangre, y, por lo tanto, grandes cantidades de grupo hemo². Asimismo, también está presente en la mioglobina muscular de la carne²¹, la cual está presente en altas concentraciones en la carne roja, pero no en la blanca, de ahí que el pollo y el pescado se consideren factores protectores para el CCR²².

Existen tres posibles mecanismos a través de los cuales el grupo hemo puede inducir la carcinogénesis. En primer lugar, puede desencadenar la formación de radicales libres induciendo así daño oxidativo y mutaciones en el ADN^{2,17}. Por otro lado, puede deberse a la peroxidación de los lípidos, que da lugar al malondialdehído, conocido producto carcinógeno¹⁷. El tercer mecanismo a través del cual el grupo hemo puede provocar la carcinogénesis celular es mediante la producción de compuestos N-nitrosos¹⁷ (se explican más adelante).

5.1.1.2. Aminas heterocíclicas aromáticas

Las aminas heterocíclicas aromáticas (AHA) son compuestos estables que se forman durante el calentamiento a más de 180°C de material rico en proteínas, como es la carne roja, produciéndose la pirolisis (descomposición química debida al calor) de aminoácidos que reaccionan con la creatina, un ácido nitrogenado de composición similar a los primeros². El mayor contenido de estas moléculas se encuentra en la carne hecha a la barbacoa, seguida de la carne a la parrilla y por último la carne a la plancha². Hay distintos tipos de AHA, y según el National Toxicology Program²³, los tipos más prevalentes son considerados carcinógenos humanos y a día de hoy se consideran los carcinógenos alimentarios más mutagénicos y genotóxicos².

La genotoxicidad hace referencia al daño que se produce a nivel del ADN. En el caso de las AHA se debe al ion nitrenium, que es un ion inestable que se forma por la activación metabólica de las AHA producida por la N-hidroxilación del grupo amino²⁴. Este proceso se produce de forma espontánea a partir de los ésteres de las AHA, que son productos de degradación originados a partir de diversas enzimas, principalmente hepáticas². La genotoxicidad del ion nitrenium se debe a que reacciona con el ADN y da lugar a los aductos de ADN²⁵, que son cadenas del material hereditario unidas a un producto químico cancerígeno, dando así lugar a células tumorales. La AHA más abundante es la PhIP (2-amino-1-metil-6-fenilimidazol[4,5-b]piridina)²⁶, la cual además de estar involucrada en el CCR, también lo está en el de mama. El mecanismo de acción aún no se conoce, aunque se cree que puede deberse a un aumento de los niveles plasmáticos de ciertas hormonas como la prolactina², así como a alteraciones en la expresión génica y vías de señalización celular, alterando el desarrollo y la proliferación celular²⁵. En resumen, en la carcinogénesis de las AHA juegan un papel fundamental la activación metabólica de las mismas y la formación de aductos de ADN.

5.1.1.3. Hidrocarburos aromáticos policíclicos

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) se forman por el calentamiento a más de 200°C de carne y, en mayor medida, de grasa²⁷. Existen diversos tipos y uno de los más comunes, el benzopireno, se encuentra en cantidades abundantes en carne a la parrilla, como por ejemplo las hamburguesas²⁸. De hecho, el consumo de carne a la parrilla y a la barbacoa se ha asociado a la aparición de cáncer de estómago y de páncreas²⁹. Estos carcinógenos son químicamente estables y no se descomponen durante su calentamiento ni durante la ingesta de los mismos. Sin embargo, al ser metabolizados en el hígado, dan lugar a sustancias electrofílicas que ceden electrones y que se unen al ADN formando aductos con éste, induciendo así la mutagénesis y carcinogénesis de las células³⁰.

5.1.1.4. Compuestos N-Nitrosos

Los compuestos N-nitrosos son potentes agentes mutágenos y carcinógenos, ya que son agentes alquilantes que pueden reaccionar con el ADN y dañarlo³¹ y formar aductos de ADN, como la O6-carboximetil guanina³².

Pueden formarse de forma endógena o exógena. En el primer caso se originan a partir de los aminoácidos de la carne, que al ser decarboxilados por las bacterias del colon, dan lugar a las aminas y amidas (distintos tipos de compuestos N-nitrosos)³³. La formación exógena tiene lugar durante el procesamiento de la carne.

5.1.1.5. Carne procesada

La carne procesada también es un factor de riesgo para el desarrollo de CCR.³⁴ Se considera carne procesada toda aquella que haya sido modificada a partir de su estado natural para mejorar su digestión, sabor, color o preservación², como por ejemplo los perritos calientes, el salami, el bacon, pepperoni, etc. El principal carcinógeno generado durante este proceso es el nitrito de sodio, el cual, junto con las aminas de las proteínas, da lugar a la formación de compuestos N-nitrosos como las nitrosaminas². Además del nitrito de sodio, la carne procesada también contiene más sal y grasa que la no procesada³¹.

La sal no se ha asociado a un mayor riesgo de CCR, sí sin embargo a un mayor riesgo de cáncer gástrico, sobre todo en Japón³⁵. Se debe a que, debido al daño que produce sobre la mucosa gástrica, favorece la infección y persistencia del *Helicobacter pylori*, que es un factor de riesgo para el cáncer gástrico³⁵.

5.1.2. Aves de corral

Las aves de corral son aves domésticas utilizadas para la alimentación, ya sea en forma de huevos o carne (pollo, pato, pavo y ganso). Así como con la carne roja se ha establecido una relación clara con el aumento del riesgo de cáncer, en el caso de las aves de corral la evidencia de que puede ser carcinógena es limitada². Aun así, existen estudios que han sugerido su influencia en la aparición de diversos tipos de neoplasias.

El consumo de productos de aves de corral, en concreto el consumo de pollo con piel y de huevos, se ha relacionado con la progresión del cáncer de próstata³⁶.

En el meta-análisis realizado por Richman y cols³⁶ se comparó la ingesta de pollo con y sin piel con la progresión de cáncer de próstata en pacientes ya diagnosticados, y se determinó que en el caso del pollo sin piel no había mayor riesgo de progresión, mientras que el pollo con piel sí aumentaba dicho riesgo. Esto puede deberse a dos

motivos: la mayor presencia de ácidos grasos saturados en la piel³⁶ y una mayor cantidad de AHA. El pollo bien cocinado tiene concentraciones más altas de AHA³⁷ (debido a las altas temperaturas), y es más probable que el pollo con piel sea asado durante más tiempo que el pollo sin piel³⁸. Las AHA inducen la aparición de adenocarcinoma de colon, mama y próstata, de hecho, en cultivos de tejido prostático humano, se objetivó la unión covalente de las AHA al ADN, con el consiguiente daño^{39,40}.

La asociación entre el mayor riesgo de progresión del cáncer de próstata y la ingesta de huevos puede explicarse por su alto contenido en colina³⁶. La colina es un elemento esencial en los fosfolípidos de las membranas celulares, siendo así un indicador de crecimiento y reproducción celular. Glunde y cols⁴¹ y Ramirez de Molina y cols⁴², entre otros, observaron una mayor concentración de colina en células prostáticas malignas en comparación con células sanas, debido a la alta tasa de reproducción celular del cáncer de próstata. En estos estudios también se evidenció una mayor actividad de la colina quinasa en las células tumorales. La colina quinasa es un enzima del metabolismo lipídico encargado de producir segundos mensajeros implicados en la síntesis de membranas celulares. En los últimos años ha adquirido mucha importancia en el mundo de la oncología, ya que su presencia se ha asociado a fenotipos malignos, metastáticos y resistentes a fármacos⁴³. La implicación de la colina en la carcinogénesis puede deberse también a que disminuye los niveles de diversos mediadores inflamatorios, entre ellos el factor de necrosis tumoral α ⁴⁴, favoreciendo así la supervivencia de las células tumorales. Sin embargo, y a pesar de ser una diana terapéutica en el cáncer, todavía existe información contradictoria acerca del efecto de la colina sobre la carcinogénesis, ya que se ha visto que disminuye el riesgo de cáncer de mama⁴⁵. Asimismo, se ha asociado el déficit de colina al desarrollo de hepatocarcinoma en ratas⁴⁶ y al daño del ADN de linfocitos⁴⁷. Por ello, no puede determinarse con total seguridad el riesgo carcinógeno del consumo de huevos.

El consumo de pollo también se ha asociado al desarrollo de cáncer de mama, pero no el consumo aislado de dicho alimento, sino en combinación con carne roja, grasas y ácidos grasos saturados⁴⁸.

Al contrario que la carne roja, los productos derivados de las aves de corral disminuyen el riesgo de CCR, especialmente el pollo⁴⁹. Esto puede ser debido a la menor cantidad de mioglobina en el músculo del pollo, y por lo tanto de grupo hemo.

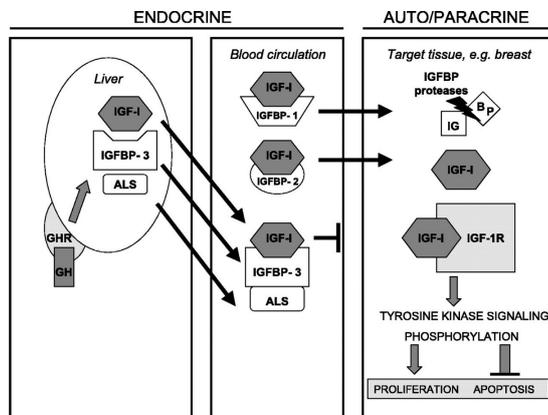
5.1.3. Carbohidratos refinados

Los carbohidratos refinados son aquellos cuya composición natural se ha alterado, dejando solo un componente, el endospermo, a diferencia de los granos integrales, los cuales además de este último, también contienen el salvado y el germen². Se consideran carbohidratos refinados el pan blanco, la pasta, el arroz blanco y la harina blanca. Se ha demostrado que el consumo de estos productos supone un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades como la diabetes, obesidad, síndrome metabólico, y cáncer², por ejemplo, el CCR⁵⁰. Esto se debe a que los carbohidratos refinados producen picos plasmáticos de insulina, y la hiperinsulinemia, junto con el factor IGF-1, se ha asociado a un aumento del riesgo de carcinogénesis^{2,50}.

La insulina es una hormona producida por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas endocrino. Es la encargada de regular los niveles de glucosa en sangre, así como de controlar el metabolismo proteico y lipídico; pero además promueve la división y el crecimiento celular a través de la vía de la proteína quinasa asociada a mitógenos (MAPK)⁵¹. La insulina puede actuar como un factor de crecimiento sobre las células de la mucosa colónica⁵². Un aumento en la secreción de insulina o un estado de resistencia insulínica (por hiperinsulinismo compensatorio) pueden sobreestimar la división celular y dar lugar a células tumorales⁵².

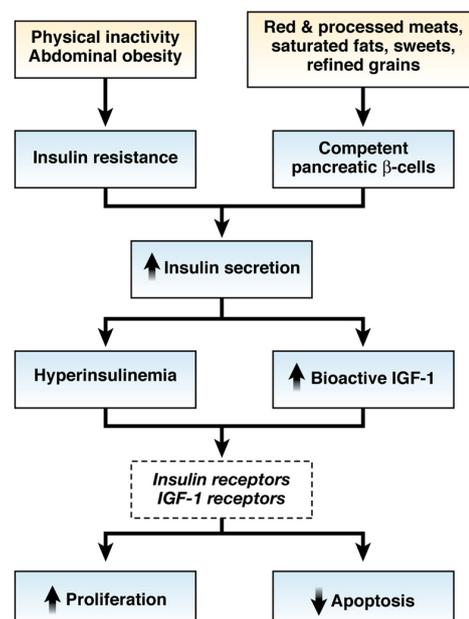
La insulina también regula los niveles del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1)⁵¹. La secreción del IGF-1 se produce en el hígado, estimulada por la hormona del crecimiento (GH). Circula en la sangre unido a diversas proteínas transportadoras pero su forma activa es la libre, puesto que así se une a sus receptores. El más importante es el IGF-1R, un receptor tirosina quinasa que activa vías de señalización intracelular que estimulan el crecimiento y la proliferación celular, y por otro lado inhiben la muerte celular programada o apoptosis⁵³ (**Figura 1**). Está implicado en la regulación del crecimiento normal y el envejecimiento, pero también en la carcinogénesis⁵⁴.

Figura 1. Producción y mecanismo de acción del IGF-1.⁵³



La resistencia insulínica, la hiperinsulinemia y niveles altos de IGF-1 pueden aumentar el riesgo de carcinogénesis celular a través de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis (**Figura 2**). Los mecanismos a través de los cuales los factores dietéticos pueden influir en los niveles corporales de estas sustancias son tres⁵³: mediante la alteración de la expresión, síntesis y secreción de IGF-1 en el hígado; disminuyendo los niveles de las proteínas de unión de IGF-1, favoreciendo así la unión del IGF-1 a su receptor y la activación de la cascada de señalización; e indirectamente por efectos sobre los estrógenos, que favorecen la liberación del IGF-1 de sus proteínas transportadoras así como la interacción entre el IGF-1 y su receptor, entre otros.

Figura 2. Influencia del estilo de vida y la dieta sobre la secreción de insulina y los efectos de ésta a nivel celular.⁵⁰



Los alimentos que pueden favorecer la carcinogénesis a través de la hiperinsulinemia y el sistema del IGF-1 son aquellos con un alto índice glucémico (IG) y carga glucémica (CG)^{53,52}. El índice glucémico es una medida del potencial que tiene un alimento rico en hidratos de carbono de elevar los niveles de glucosa en sangre, es decir, indica su nivel de absorción. La carga glucémica indica la cantidad de hidratos de carbono de un alimento basándose en la cantidad del mismo y en su índice glucémico. Se consideran alimentos con IG y CG altos los carbohidratos refinados, los alimentos procesados, con harina blanca o con niveles altos de azúcares (refrescos, bollería, etc.).

Además del CCR, también se ha asociado la hiperinsulinemia y niveles altos de IGF-1 a cáncer de endometrio⁵² y cáncer de mama^{51,55}. IGF-1 también tiene efectos angiogénicos, dado que es capaz de estimular la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en las células cancerosas a nivel mamario, aumentando así el riesgo de invasión y metástasis por el tumor⁵⁶.

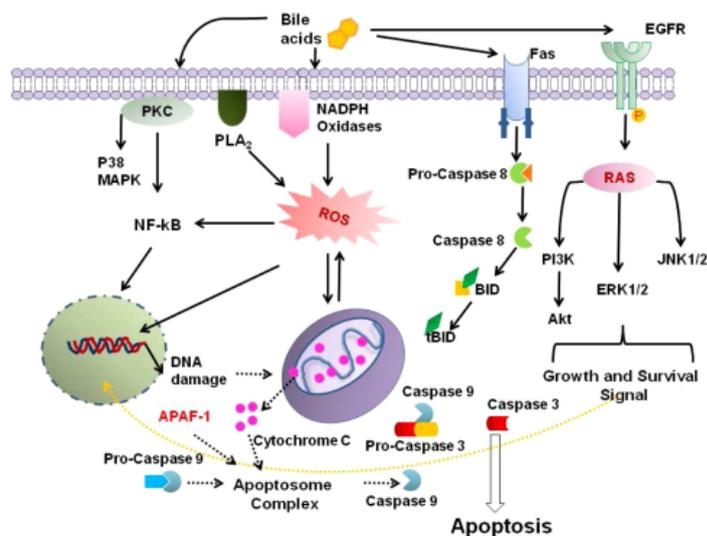
5.1.4. Grasas

El efecto carcinógeno de las grasas es todavía muy discutido. Hay evidencia limitada que sugiere que las grasas pueden aumentar el riesgo de cáncer de pulmón, CCR, cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas³⁴ y neoplasias gastrointestinales en las sociedades occidentales^{57,58}. El riesgo depende del tipo de grasa. En estudios llevados a cabo en animales se observó que los responsables de promover la carcinogénesis eran los ácidos poliinsaturados^{59,60}, pero esto no se ha objetivado en estudios de cohorte realizados en humanos. En cuanto a los ácidos grasos saturados, hay estudios que sugieren que el ácido palmítico puede estar involucrado en la regulación del crecimiento tumoral, pero hay muchos otros que no han encontrado asociación entre ambos⁶¹. Las últimas recomendaciones sobre la ingesta de grasas sugieren que las grasas totales no aumentan el riesgo de cáncer².

El efecto carcinógeno de los lípidos sobre los tumores del tracto digestivo está relacionado con un aumento en la secreción de las sales biliares. Las sales biliares se forman en el hígado a partir del colesterol y son las encargadas de emulsionar los lípidos⁶², por ello, ante una mayor ingesta de éstos, aumenta la secreción de las sales biliares³¹. A pesar de que las sales biliares son necesarias para la digestión de las

grasas y la homeostasis intestinal, son promotoras del cáncer de colon⁶³ ya que algunas, como el ácido desoxicólico y el litocólico, pueden producir daño en el epitelio colónico cuando su concentración supera 1-3mM^{64, 65}. Este daño se debe a las alteraciones producidas sobre las membranas celulares (**Figura 3**). Las sales biliares activan dos enzimas unidas a la membrana, la NADPH oxidasa y la fosfolipasa A2 (PLA₂), formándose especies reactivas de oxígeno que producen daño oxidativo en el ADN⁶². Esto también da lugar a una activación constante del factor de transcripción NF-κB, que producirá inflamación seguida de hiperproliferación del epitelio. El NF-κB también se activa por acción de la proteína quinasa C, otra proteína de membrana que se sobreestimula en presencia de altas concentraciones de sales biliares⁶². Los ácidos biliares estimulan el receptor Fas, el cual a través de las caspasas activará la apoptosis, dando lugar a una respuesta proliferativa compensadora por parte de las células colónicas⁶². Por último, se activa el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), produciendo un aumento en el crecimiento celular por medio de vías de señalización como las proteínas RAS⁶². Las sales biliares activan la vía de la MAPK, que estimula la división y diferenciación celular⁶⁶.

Figura 3. Efecto de estimulación de los ácidos biliares sobre las vías de señalización celular: daño oxidativo en el DNA, apoptosis y crecimiento celular. ⁶²



También se han sugerido otros posibles mecanismos carcinógenos, como la estimulación de la síntesis de novo de hormonas (por ejemplo, estrógenos), o la

alteración de las membranas de las células del sistema inmune, dando lugar a un estado de inmunosupresión⁶¹. A pesar de la evidencia disponible, hacen falta más estudios que demuestren la asociación significativa entre el consumo de grasa y el desarrollo de cáncer.

5.1.5. Alcohol

Aunque un consumo moderado de alcohol puede disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, en términos de cáncer el alcohol puede ser perjudicial². De hecho, existe una fuerte correlación entre el consumo de alcohol y el aumento del riesgo de cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, hígado, CCR y mama³⁴.

En relación al CCR, el alcohol es uno de los factores dietéticos que más riesgo supone, ya que se ha visto que personas que consumen una gran cantidad de alcohol tienen un 60% más de riesgo de desarrollar un CCR que aquellas que beben poco o que son abstemias⁶⁷. El principal mecanismo carcinógeno es la toxicidad del acetaldehído, el producto de catabolismo del etanol². De hecho, la IARC ha clasificado al acetaldehído y al etanol como carcinógenos del grupo 1⁶⁸, es decir, que existe un alto nivel de evidencia de su efecto carcinógeno en animales y humanos.

El acetaldehído se forma por acción de la alcohol deshidrogenasa sobre el etanol⁶⁹ y su efecto carcinógeno se debe a diversos mecanismos. Interfiere en la replicación del ADN, desde un pequeño número de nucleótidos a cromosomas enteros⁷⁰, e impide la reparación del ADN dañado⁶⁹. Por otro lado, el acetaldehído promueve la formación de aductos de ADN que pueden causar mutaciones o errores de reparación en oncogenes y genes supresores de tumores⁶⁹. Para que se produzca la formación de aductos de ADN son necesarias concentraciones muy elevadas de acetaldehído, pero este proceso puede verse favorecido en presencia de otras sustancias, como las poliaminas, moléculas provenientes del metabolismo de los aminoácidos que se encuentran en las células con un alto índice de reproducción, por ejemplo, en la mucosa del tracto gastrointestinal o en las glándulas salivares⁶⁹. El etanol también induce una mayor expresión del citocromo p450, que activa otras sustancias carcinógenas⁵⁰.

Existe una importante asociación entre el consumo elevado de alcohol y el riesgo de cáncer de mama en mujeres⁷¹ tanto pre como postmenopáusicas³⁴. Además, aumenta el riesgo de aparición de un segundo tumor primario, o de un tumor contralateral asincrónico, siendo mayor el riesgo cuanto más largo sea el tiempo de consumo⁷². Se ha atribuido a la formación de especies reactivas de oxígeno (por ejemplo, superóxido) por parte de la alcohol deshidrogenasa o CYP2E1⁷³. Hay estudios que han evidenciado un mayor nivel de estrógenos en mujeres consumidoras de cantidades elevadas de alcohol⁷⁴, y los estrógenos pueden inducir cáncer actuando sobre los receptores estrogénicos de las células mamarias.

El consumo elevado de alcohol también puede aumentar el riesgo de cáncer por efecto epigenético, influyendo sobre la metilación del ADN⁷⁵. La alteración causada por el etanol sobre la metilación del ADN no se debe a un efecto directo del mismo, sino al estado de malnutrición que tienen los alcohólicos crónicos. Este estado produce una disminución de los niveles de lipotropos⁷⁶, sustancias que catabolizan las grasas en nuestro organismo y que donan grupos metilo. Al disminuir la concentración de sustancias lipotropas, no se donan grupos metilo y eso disminuye la metilación del ADN y, por lo tanto, altera su expresión génica⁷⁵.

El déficit de ácido fólico que sufren los alcohólicos crónicos debido a su estado de malnutrición también tiene un efecto epigenético a través de dos mecanismos: inestabilidad del ADN y metilaciones aberrantes⁷⁵. En el primer caso, al haber un menor nivel de folato disponible, se altera la síntesis de nucleótidos, dando lugar a un acúmulo de monofosfato de desoxiuridina (dUMP). El dUMP es incorporado a las cadenas de ADN, pero al no ser el nucleótido correcto, va a llevar a la ruptura del material hereditario con defectos en la reparación del mismo, culminando en último lugar en daño cromosómico y cáncer⁷⁵. La metilación aberrante se debe a que el folato está implicado en el proceso de metilación del ADN, y su déficit causa una menor producción de S-adenosilmetionina, y menor donación de grupos metilo⁷⁷.

Existe también una cierta predisposición genética que puede favorecer, o no, el desarrollo de neoplasias⁶⁹. Esta predisposición genética se basa en los alelos que codifican la alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa (degrada el acetaldehído a ácido acético)⁷⁸. En función de los alelos, estas enzimas pueden tener

una mayor o menor actividad. Supondrá un mayor riesgo de cáncer la actividad enzimática que dé lugar a un acúmulo de acetaldehído: un aumento de la actividad de la alcohol deshidrogenasa y/o una disminución de la actividad de la aldehído deshidrogenasa⁶⁹.

El riesgo carcinógeno del alcohol es mayor cuando se combina con tabaco⁷⁹. Por ejemplo en el esófago, ambos factores inducen inflamación crónica, que es considerada un factor promotor de tumores⁸⁰.

5.1.6. Dieta occidental

La dieta occidental, rica en proteínas animales, carbohidratos refinados, alimentos procesados, sal y azúcar, y baja en fibra², es un conocido factor de riesgo para muchas enfermedades, como la diabetes tipo 2, dislipemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión, esteatosis hepática y cáncer². Cada vez es mayor la población que lleva esta dieta, y está influyendo en el incremento de la incidencia de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares así como del cáncer. En los países occidentales la incidencia de cáncer de mama, próstata y CCR es mayor que en Asia⁸¹, donde se consume una dieta semivegetariana, debido a los efectos que producen los componentes de la dieta occidental a nivel hormonal, celular y metabólico².

A nivel hormonal, la dieta occidental incrementa los niveles plasmáticos de las hormonas sexuales y disminuye los niveles de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), aumentando así la biodisponibilidad de las primeras⁸².

Los estrógenos son las hormonas sexuales predominantes en las mujeres, y un aumento en sus niveles plasmáticos se ha asociado al desarrollo de cáncer de mama⁸³. Este riesgo carcinógeno puede atribuirse a dos factores: a los propios estrógenos y a sus metabolitos⁸³. La unión de los estrógenos a sus receptores produce un exceso de proliferación celular, y la exposición crónica a estrógenos da lugar a la formación de aductos de ADN, causando daños en el mismo⁸⁴. Esto unido a errores en la reparación del ADN lleva a la acumulación de daño del material genético^{85,86}. Los metabolitos de los estrógenos también pueden ejercer un efecto carcinógeno⁸³. Los estrógenos endógenos son metabolizados a catecol-estrógenos por enzimas de la

familia de las CYP 1⁸⁷. Posteriormente, los catecol-estrógenos son metabolizados por el enzima COMT a metabolitos como el 2-metoxi-E2, que inhibe la angiogénesis y suprime el crecimiento tumoral⁸⁸. Cuando hay un exceso de catecol-estrógenos (consecuencia de un exceso de estrógenos), la COMT no puede metabolizarlos todos, produciéndose la oxidación de los mismos. Los catecol-estrógenos oxidados se unen a los nucleótidos de guanina y adenosina, forman aductos de ADN y causan mutaciones en el mismo⁸⁹. Niveles elevados de catecol-estrógenos oxidados aumentan los niveles de la histona fosforilada H2AX en células mamarias, que es un conocido marcador de daño del ADN⁹⁰. Igualmente, los estrógenos pueden producir aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales⁸⁴.

Los estrógenos se han asociado al desarrollo de otros cánceres, como el renal, en el que se han observado daños de la ADN polimerasa (encargada de la replicación del ADN) e inestabilidad de microsatélites en las células expuestas a niveles elevados de estrógenos de forma crónica⁸⁴. Los microsatélites son secuencias cortas y repetidas del ADN. La inestabilidad de los mismos se produce cuando el número de repeticiones es diferente al que tenía la célula cuando se creó debido a errores en la reparación de mutaciones⁹¹. Asimismo, los efectos de los estrógenos sobre sus receptores se han asociado a otros tumores como el de ovario, endometrio y pulmón⁹².

Por otro lado, la dieta occidental da lugar a niveles bajos de dos tipos de fitoestrógenos: las isoflavonas y los lignanos². Los fitoestrógenos son componentes naturales de las plantas con una actividad similar a los estrógenos, aunque con una afinidad mucho menor que éstos a sus receptores^{83,93}. Son sustancias antioxidantes que evitan la oxidación de moléculas y la formación de radicales libres que puedan dañar el ADN. Son considerados sustancias protectoras frente al cáncer⁸², por ello una disminución en sus niveles favorecerá el riesgo de carcinogénesis.

Otro factor de la dieta occidental que contribuye a un aumento del riesgo de cáncer es una ratio alta de ácidos grasos omega-6/omega-3⁹⁴ (ver apartado 5.2.8.2.).

5.1.6.1. Dieta occidental y obesidad

La incidencia de la obesidad a nivel global es cada vez mayor, debido principalmente a una dieta basada en alimentos procesados y con altos niveles de grasa y

carbohidratos refinados⁹⁵. Según los últimos datos de la OMS, hay más de 600 millones de personas adultas obesas en el mundo, lo que supone alrededor de un 13% de la población⁹⁵.

La obesidad está asociada al cáncer de mama postmenopáusico, páncreas, riñón, endometrio, CCR, adenocarcinoma de esófago, etc³⁴. Se cree que se debe a un aumento en las hormonas sexuales, resistencia insulínica e hiperinsulinemia².

5.1.7. Contaminantes alimentarios

Los contaminantes alimentarios constituyen un vínculo entre la dieta y el desarrollo de neoplasias en humanos⁹⁶. Existen dos entidades importantes que los clasifican según su potencial carcinógeno y el nivel de exposición de los humanos a los mismos: la US National Toxicology Program y la International Agency for Research on Cancer (IARC)⁹⁶.

Los contaminantes alimentarios pueden clasificarse en cuatro tipos⁹⁶:

- productos naturales presentes en los alimentos y cuya presencia es inevitable, por ejemplo, la salazón de pescado;
- productos naturales originados de la contaminación de los alimentos, y que, por tanto, pueden evitarse, como las aflatoxinas;
- sustancias químicas producidas durante el procesamiento de alimentos;
- sustancias químicas añadidas de forma voluntaria, por ejemplo, los colorantes

Existen diversas sustancias calificadas como contaminantes alimentarios, como el alcohol, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las nitrosaminas, las aminas heterocíclicas aromáticas, la salazón de pescado y las aflatoxinas⁹⁶.

5.1.7.1. Salazón de pescado

El proceso de salazón consiste en deshidratar los alimentos, sobre todo pescado y carne, para fortalecer su sabor. Se ha objetivado la formación de agentes mutagénicos durante este proceso, como la N-nitrosodimetilamina y otros compuestos N-nitrosos, que son considerados factores causales del carcinoma nasofaríngeo⁹⁷ por daños en el ADN, síntesis aberrante de las cadenas del mismo,

mutaciones, y metilaciones⁹⁸. También se han relacionado a un incremento del riesgo de cáncer de estómago y esófago⁹⁶, aunque su asociación no es tan fuerte.

5.1.7.2. Aflatoxinas

Las aflatoxinas son micotoxinas producidas por hongos, principalmente del género *Aspergillus*. Son muchos los factores que influyen en la contaminación de los alimentos por los hongos, entre ellos el clima (siendo más frecuente en países tropicales), el tipo de planta, la tierra, etc.⁹⁹ Los principales elementos infectados son el maíz y los cacahuets, aunque no son los únicos.

Existen distintos tipos de aflatoxinas, y casi todas pueden causar enfermedad en animales y humanos¹⁰⁰. La más común, y la más tóxica, es la aflatoxina B1. Está clasificada por la OMS como un carcinógeno del grupo A, por la abundante evidencia de su potencial carcinógeno a nivel hepático, contribuyendo al desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHH)^{101,102}. Tanto estudios de cohorte como de casos-control han confirmado la relación entre la aflatoxina B1 y el riesgo de CHC^{103,104}.

Uno de los mecanismos carcinógenos de las aflatoxinas es la activación de protooncogenes y mutaciones en el p53¹⁰⁰. El p53 es un factor de transcripción codificado por un gen supresor de tumores que induce la apoptosis celular ante daños irreversibles del ADN¹⁰⁵. Las aflatoxinas producen una mutación en el p53 en la cual se produce una transversión del nucleótido de guanina a timina en el codon 249¹⁰⁶. Las aflatoxinas también pueden producir aberraciones en la síntesis del ADN, rupturas cromosómicas y dar lugar a sustancias mutágenas tras su metabolización por el citocromo p450¹⁰⁰.

5.2. FACTORES PROTECTORES

Al igual que existen alimentos asociados a un incremento en el riesgo de desarrollo de neoplasias, hay a otros a los que se les ha otorgado un efecto protector. Éste hace referencia a que se ha objetivado un menor número de casos de ciertos tipos de tumores en personas que consumen estos alimentos frente a aquellas que no los consumen o lo hacen en menor cantidad. En la mayoría de los casos, estos factores ejercen su efecto protector a través de uno de los siguientes mecanismos¹⁰⁷: prevenir el daño en el ADN, estimular la reparación de daños del ADN, estimular la apoptosis

de células dañadas, fortalecer el sistema inmune, reducir el crecimiento tumoral (inhibiendo la angiogénesis, movilidad celular, etc.) y prevenir las metástasis.

A continuación se van a analizar estos alimentos y sus componentes.

5.2.1. Aves de corral

La información disponible sobre los efectos del consumo de productos de aves de corral es limitada y controvertida, puesto que hay estudios que demuestran un aumento en el riesgo de desarrollo de ciertos tumores (ver apartado 5.1.2.), mientras que hay otros que les atribuyen un efecto protector. Por ejemplo, en un estudio en el que se analizó el desarrollo de CCR en relación a la ingesta elevada de pollo y pavo (hasta 4-5 veces por semana), no hubo un aumento en el número de casos de CCR¹⁰⁸. El no incremento del riesgo de cáncer se cree que puede estar debido a dos sustancias presentes en cantidades altas en el pollo: la niacina y el selenio².

5.2.1.1. Niacina

La niacina, o vitamina B3, es una vitamina hidrosoluble presente en alubias rojas, arroz, y otros alimentos¹⁰⁹. Se ha asociado a un menor riesgo de melanoma¹¹⁰ y de carcinoma espinocelular¹¹¹. Además, se ha visto que, en pacientes en tratamiento con quimioterapia, el déficit de niacina puede contribuir a la aparición de leucemias secundarias al tratamiento quimioterápico por mielosupresión aguda¹¹². Esto es debido a lo siguiente: a partir de la niacina se forma la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), un coenzima que activa la poli ADP ribosa polimerasa (PARP)¹¹². Esta última confiere estabilidad genómica a las células, ya que se activa ante roturas del ADN, bien induciendo la reparación del mismo o, en caso de que esto no sea posible, provocando la apoptosis de la célula afectada¹¹². Por ello, ante un déficit de vitamina B3, este proceso no se lleva a cabo, y el daño del ADN puede dar lugar a la carcinogénesis celular.

5.2.1.2. Selenio

El selenio se forma a partir del selenato presente en la tierra, por eso, verduras y alimentos de grano entero (o carbohidratos no refinados) que crecen en tierra con mucho selenato, tendrán altos niveles de selenio². Este elemento también puede encontrarse en el marisco y en el pollo². Está asociado a un menor riesgo de cáncer

de próstata¹¹³, así como de pulmón, estómago y CCR³⁴. Este efecto preventivo se debe a que está implicado en mecanismos antioxidantes y regulación de reacciones de reducción-oxidación, integridad de membranas, metabolismo energético y protección frente al daño del ADN¹¹⁴.

5.2.2. Pescado

El pescado es beneficioso para la salud cardiovascular, hecho que avala la American Heart Association, por ello recomienda comer pescado al menos 2 veces por semana¹¹⁵. Además está asociado a un menor riesgo de desarrollar tumores^{116,117}. Disminuye el riesgo de CCR^{34,118} debido a una disminución de la inflamación, ya que se vio que los pacientes que consumían pescado tenían niveles más bajos de proteína C reactiva (PCR) que aquellos que no lo hacían¹¹⁸.

Dos elementos presentes en el pescado que pueden ser los responsables de disminuir el riesgo de cáncer son los ácidos grasos omega-3 y la vitamina D.

5.2.2.1. Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega 3 son ácidos grasos esenciales poliinsaturados presentes en pescados, pollo, huevos, y aceite de soja, entre otros². Su efecto protector frente al cáncer se ha atribuido a su efecto sobre la inflamación¹¹⁸.

La inflamación está implicada en la patogénesis del cáncer, sobre todo en aquellos tumores causados por infección viral¹¹⁹: virus de la hepatitis C y hepatocarcinoma¹²⁰, virus del papiloma humano y cáncer de cérvix, etc. Asimismo, hay enfermedades autoinmunes que causan inflamación y pueden degenerar en cáncer, como un hepatocarcinoma secundario a una hepatitis autoinmune¹²¹; de la misma forma que inflamaciones crónicas pueden originar neoplasias, como es el caso del cáncer de esófago secundario a reflujo gastroesofágico¹²² o el CCR en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal¹²³. La inflamación persistente produce daños en el ADN que dan lugar a la transformación de células sanas a tumorales, así como la liberación de una metaloproteasa de la matriz que favorece la progresión de los tumores¹²⁴.

Los ácidos grasos omega-3 y las resolvinas (lípidos que se originan a partir del omega-3) disminuyen la inflamación o favorecen su resolución¹¹⁸, contribuyendo así

a evitar la progresión a cáncer. En un estudio se determinó que pacientes con CCR tenían niveles plasmáticos de omega-3 más bajos que el grupo control, y en estos mismos pacientes la administración de omega-3 disminuyó los niveles de interleucina 6 (IL-6), un importante mediador inflamatorio¹²⁵. También se vio que las resolvinas inhiben el factor de crecimiento β 1, que en su forma activa induce la transición epitelio-mesénquima, la cual favorece el desarrollo y la progresión de las células tumorales¹²⁸.

5.2.2.2. Vitamina D

La vitamina D se encuentra en cantidades elevadas en el pescado azul como el bonito, el salmón, etc. Su función principal es mantener la homeostasis del calcio y el fósforo y la mejor manera de obtenerla es mediante la exposición solar, ya que el aporte dietético suele ser insuficiente². El déficit de vitamina D es común en la población y, además de a otras enfermedades como osteoporosis y diabetes, se ha asociado a cáncer¹²⁶. De igual manera, niveles adecuados de vitamina D ayudan a prevenir diversos tipos de cáncer como el de colon, mama, próstata y ovario¹²⁷. En varios estudios de casos-control se demostró que la incidencia de CCR era mayor en los grupos con niveles plasmáticos de vitamina D más bajos^{128,129}. En relación al cáncer de mama, en un meta-análisis se determinó que niveles adecuados de vitamina D en plasma reducen el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico¹³⁰.

Se cree que el efecto protector de la vitamina D se debe a la acción de la 1,25-dihidroxicolecalciferol (vitamina D activa), que induce la apoptosis y la maduración celular e inhibe la angiogénesis¹²⁶. Además, estimula la expresión de genes que controlan el crecimiento celular, como el P21 y P27¹³¹. También regula la expresión del gen CYP3A4 que codifica la proteína que detoxifica el ácido litocólico¹³², un ácido biliar que lesiona la mucosa intestinal e interviene en la carcinogénesis del cáncer de colon¹³¹.

La vitamina D también puede ser perjudicial, ya que se han asociado niveles demasiado elevados de la misma a la progresión del cáncer de próstata o de mama, posiblemente relacionado con la hipercalcemia producida por niveles altos de vitamina D¹³³.

5.2.3. Leche y productos lácteos

El efecto de la leche y los productos lácteos sobre el desarrollo de neoplasias es algo contradictorio. Hay algunos estudios que han asociado su consumo a un aumento del riesgo de cáncer de próstata² y mama¹¹⁹, sin embargo, solo se ha producido con ingesta de cantidades muy elevadas de estos alimentos. En cantidades normales reducen el riesgo de melanoma¹³⁴, y la ingesta de leche tiene un efecto protector sobre el CCR y el de vejiga³⁴.

Este efecto protector puede deberse a varios componentes potencialmente anticancerígenos presentes en los productos lácteos: vitamina D (ver apartado 5.2.2.2.), calcio, ácido linoleico conjugado, esfingolípidos y bacterias¹³⁵.

5.2.3.1. Calcio

El calcio se ha asociado sobre todo a un efecto protector sobre el CCR¹³⁵.

En el colon el calcio causa el secuestro de fosfolípidos y ácido desoxicólico, los cuales han favorecido el desarrollo de cáncer de colon en estudios in vitro en animales debido a la estimulación de la producción bacteriana del diacilglicerol, un segundo mensajero de la proteína quinasa C que favorece la proliferación neoplásica¹³⁶. Por otro lado, el calcio ejerce un efecto directo sobre las células del epitelio colónico inhibiendo la proliferación de las mismas y estimulando la apoptosis, lo cual favorece la eliminación de las células tumorales¹³⁷. En un estudio realizado por Buset y cols se objetivó una disminución de la proliferación celular al añadir calcio en concentraciones elevadas a células epiteliales colónicas humanas cultivadas in vitro¹³⁸. Sin embargo, el efecto in vivo no está muy claro puesto que no se ha podido evidenciar con total seguridad que la toma de suplementos de calcio disminuya la proliferación celular en pacientes diagnosticados de CCR, aunque sí se ha demostrado que disminuye los niveles de marcadores tumorales en pacientes a los que se les ha resecado algún adenoma en el colon¹³⁵.

Existe una acción sinérgica entre el calcio y la vitamina D para disminuir el riesgo de CCR¹³². Por ello, es posible que la falta de eficacia de los suplementos de calcio sobre la proliferación celular in vivo se deban a una falta de vitamina D¹³⁵.

5.2.3.2. Ácido linoleico conjugado

El ácido linoleico conjugado (CLA) es un ácido graso presente en productos lácteos y carne de vaca. Se origina por la acción de bacterias de animales rumiantes sobre otros ácidos grasos poliinsaturados¹³⁸. Estudios in vitro han demostrado que el CLA disminuye el crecimiento tumoral¹³⁸ así como la incidencia de cáncer de colon en animales a los que se les administró un carcinógeno colorectal¹³⁹. Este efecto se comprobó en humanos en un estudio epidemiológico realizado por Larsson y cols, donde se vio que una ingesta elevada de CLA disminuía el riesgo de CCR¹⁴⁰. Se cree que el CLA protege frente al cáncer inhibiendo la proliferación celular, modificando la fluidez de las membranas celulares, disminuyendo la producción de prostaglandinas (mediadores inflamatorios) y estimulando la respuesta inmune¹⁴⁰.

5.2.3.3 Esfingolípidos

Los esfingolípidos son lípidos de membrana presentes en la leche¹³⁵. Un tipo de ellos, la esfingomielina, es un inhibidor potente del crecimiento celular e induce la diferenciación y la apoptosis de las mismas¹⁴¹. Se ha visto que la administración a ratones de esfingomielina en las cantidades en las que está presente en los productos lácteos inhibe la formación aberrante de criptas y disminuye la formación de tumores malignos en el colon¹⁴².

5.2.3.4. Bacterias

Las bacterias presentes en productos lácteos fermentados como el yogur también pueden ser beneficiosos para la salud a nivel del colon¹³⁵. Estudios en ratas han demostrado que las bifidobacterias disminuyen la formación de lesiones precursoras de CCR¹⁴³, y que las cepas de *Lactobacillus* previenen daños en el ADN por acción de las AHA a nivel colónico y hepático¹⁴⁴. En humanos se ha objetivado que la ingesta de *Lactobacillus acidophilus* disminuye la excreción de carcinógenos producidos por la ingesta de carne cocinada a temperaturas muy elevadas¹⁴⁵; y se ha determinado que las bacterias en yogures estimulan el sistema inmune aumentando la producción de linfocitos y macrófagos¹⁴⁶.

En resumen, los productos lácteos y la leche tienen componentes que pueden ser beneficiosos y protectores frente al desarrollo de neoplasias, sin embargo, la mayoría de los estudios solo se han realizado en animales, por lo que es necesario comprobar si dicho efecto también se produce en humanos¹³⁵.

5.2.4. Legumbres

Las legumbres engloban a las alubias, lentejas, guisantes, y soja, entre otros². Son bajas en grasa y ricas en proteínas y fibra, así como micronutrientes que pueden contribuir en la reducción del riesgo de cáncer¹⁴⁷, como el gástrico y el de próstata³⁴.

5.2.4.1. Isoflavonas

La soja es especialmente beneficiosa debido a su alto contenido en isoflavonas¹¹³, las cuales también se encuentran en otras legumbres y en otros alimentos como el brocoli, coliflor, etc. Las isoflavonas pertenecen al grupo de los fitoestrógenos, y son productos naturales de las plantas cuya estructura química es similar al 17- β -estradiol¹⁴⁸. Pueden actuar como agonistas o antagonistas de los receptores de estrógenos en función de los niveles endógenos de éstos, y son beneficiosos para la prevención de múltiples enfermedades como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, síntomas postmenopáusicos y cánceres, sobre todo los relacionados a hormonas¹⁴⁸.

En cuanto al cáncer, estudios epidemiológicos han demostrado que en poblaciones asiáticas en las que la ingesta de soja es alta, hay un menor número de casos de cáncer de próstata y mama^{149,150}, así como una mayor supervivencia y menor recurrencia en supervivientes de cáncer de mama¹⁵¹, al contrario de lo que ocurre en las poblaciones no asiáticas en las que la ingesta de soja es baja¹⁵⁰. También se han asociado ciertas isoflavonas como la genisteína o la daidzeína a un menor riesgo de cáncer gástrico¹⁵².

La acción protectora de las isoflavonas frente al cáncer se puede resumir en tres propiedades: antitumoral, antiinflamatoria y antioxidante¹⁴⁸.

La acción antitumoral se debe a que la genisteína es inhibidora de las proteínas tirosina quinasas (PTK)¹⁴⁸. Las PTKs transfieren un grupo fosfato a los residuos de tirosina de las proteínas, activando o inhibiendo ciertas vías de señalización celular¹⁴⁸. Estas vías están implicadas en la carcinogénesis y se han detectado niveles altos de PTKs en tumores de mama, próstata y estómago¹⁴⁸. El efecto inhibitor de las isoflavonas sobre las PTKs se comprobó en un estudio llevado a cabo por Yu y cols en el que se determinó que dosis altas de isoflavonas inhibían la carcinogénesis en

los tejidos mencionados¹⁵³. La genisteína y la daidzeína inhiben el crecimiento y proliferación de células tumorales gástricas mediante la estimulación de la apoptosis, bien por inhibición del oncogen Bcl-2 (que en su forma activa bloquea la muerte celular) o bien por activación del gen pro-apoptótico Bax y parada del ciclo celular en la fase G del crecimiento celular¹⁵³. También son mecanismos antitumorales de las isoflavonas la regulación de la expresión génica de la carcinogénesis a través de la metilación del ADN y la metilación de las histonas, que modifica la accesibilidad a la cromatina¹⁵³.

La acción antiinflamatoria se debe a la inhibición del NF-kB, un factor proteico que regula la transcripción del ADN y estimula la inflamación¹⁴⁸. También se inhibe la STAT-1, que en su forma activa estimula el factor de transcripción 1 y así la síntesis de óxido nítrico, produciendo vasodilatación, proceso fundamental en la inflamación¹⁴⁸. Asimismo se inhibe la interleucina 8 y genes implicados en la inflamación (COX-2, MMP-9, ICAM1, etc.)¹⁴⁸.

La acción antioxidante se debe principalmente a la genisteína, que destruye los radicales libres gracias a la activación de la expresión de genes que codifican enzimas como la superóxido dismutasa y la catalasa, que catalizan la descomposición del oxígeno para que no se formen radicales libres a partir del mismo¹⁵⁴.

5.2.5. Cereales integrales

Los cereales integrales son granos que contienen el germen, el endospermo y el salvado, en contraste a los carbohidratos refinados que solo retienen el endospermo². Se consideran granos integrales el arroz integral, harina de avena y harina de trigo integral. Estos alimentos han demostrado una disminución del riesgo de la mayoría de los cánceres epiteliales¹⁵⁵ debido principalmente a su alto contenido en fibra (ver apartado 5.2.6.).

Existe relación entre la enfermedad celiaca y el desarrollo de linfoma del intestino delgado. La enfermedad celiaca es una enfermedad autoinmune provocada por el gluten, una glicoproteína presente en el trigo entero y refinado. Conlleva un mayor riesgo de neoplasias, sobre todo cuanto más tardío sea el diagnóstico¹⁵⁶. Al ingerir gluten se desencadena una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T CD4+

presentes en la lámina propia. Estos LT CD4⁺ activan linfocitos intraepiteliales que dañan el epitelio intestinal (lo que produce algunos de los síntomas de la enfermedad). Es esta población oligoclonal de linfocitos T intraepiteliales la que puede dar lugar a un linfoma¹⁵⁷.

5.2.6. Fibra alimentaria

La fibra alimentaria es la parte comestible de las plantas que resiste a la digestión en el intestino delgado y que, por lo tanto, ayuda a eliminar los desechos del tracto gastrointestinal². Son alimentos ricos en fibra los cereales integrales, nueces, semillas, frutas y verduras. Se sabe que la ingesta de fibra reduce el riesgo de cáncer de colon en casi un 40%^{119,158}. También previene el cáncer de esófago^{119,34}, así como el hepatocarcinoma, cáncer gástrico y cáncer de mama¹⁵⁸.

En el colon, se cree que el efecto protector se debe a que mantiene unos niveles adecuados de flora bacteriana¹⁵⁹, ya que se ha comprobado que una dieta rica en fibra aumenta la microbiota intestinal, mientras que en personas que consumen una dieta pobre en fibra, esta población es menor¹⁶⁰. Las bacterias fermentan la fibra soluble y restos del almidón de los alimentos a ácidos grasos de cadena corta, especialmente a butirato¹⁵⁹. Los ácidos grasos de cadena corta suprimen la inflamación ya que inhiben factores que la activan, como el TNF α , interleucina 6 y el NF-kB¹⁵⁹.

El butirato juega un papel muy importante en la homeostasis celular¹⁵⁹. Influye directamente sobre la expresión génica, ya que inhibe la histona deacetilasa, un enzima que elimina el grupo acetilo de las histonas, lo cual aumenta la afinidad de éstas por el ADN, provocando la condensación del mismo y el bloqueo de la transcripción¹⁶¹. Tiene un efecto anticancerígeno, ya que estimula la apoptosis e inhibe la proliferación celular¹⁶², y se le atribuye un efecto antiinflamatorio y antioxidante¹⁶¹. El efecto antiinflamatorio es mediado por el GPR109a, un receptor para el butirato y para la niacina (ver apartado 5.2.1.1.)¹⁶³. La unión de ambos al receptor estimula una respuesta antiinflamatoria al activar unas vías de señalización que desencadenan la diferenciación de células contra la inflamación, como las productoras de interleucina 10, una citocina antiinflamatoria¹⁶³. Es decir, las bacterias productoras de butirato juegan un papel muy importante en la prevención del CCR, y de hecho se han detectado niveles más altos de butirato en pacientes

sanos en comparación con pacientes diagnosticados de CCR¹⁶⁴. Niveles bajos de flora intestinal favorecen la obesidad, la resistencia insulínica, el síndrome metabólico y la inflamación, todas las cuales favorecen el desarrollo de CCR¹⁵⁹.

El efecto protector de la fibra alimentaria sobre el cáncer de mama puede deberse a una disminución de la reabsorción intestinal de los estrógenos¹⁶⁵. Los estrógenos pueden estar unidos a los ácidos biliares, de modo que cuando éstos son excretados al duodeno, por acción de enzimas desconjugadoras, los estrógenos se liberan y pueden ser reabsorbidos a nivel intestinal¹⁶⁶, y mayores niveles de estrógenos aumentan el riesgo de cáncer de mama. Al aumentar la ingesta de fibra, el proceso de desconjugación de los estrógenos se retrasa, disminuyendo así su reabsorción¹⁶⁶. Por ello, se ha detectado que la incidencia de cáncer de mama es menor en vegetarianos – que consumen una dieta con alto contenido en fibra-, que en omnívoros¹⁶⁷.

5.2.7. Frutas y verduras

Las frutas y verduras son muy beneficiosas para la salud y han demostrado disminuir el riesgo de múltiples tumores². En cuanto a las verduras, disminuyen el riesgo de cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, estómago, pulmón, CCR, ovario y endometrio³⁴. El consumo de fruta disminuye la incidencia de cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, CCR, cérvix y vejiga^{34,119}.

El efecto protector de estos alimentos se debe a su alto contenido en fibra (ver apartado 5.2.6.), sustancias antioxidantes como las isoflavonas (ver apartado 5.2.4.1.), β -carotenos, lignanos, salicilatos y vitamina C, entre otros².

5.2.7.1. Salicilatos

El ácido salicílico está presente en muchas frutas, verduras, hierbas y especias, y se forma a partir de compuestos orgánicos de estos alimentos, los fenilpropanoides¹⁶⁸. Tiene acción antioxidante y antiinflamatoria¹⁶⁸. Esta última se debe a que inhibe la síntesis de la prostaglandina H2 sintasa (PGHS-2) mediante la regulación de la expresión génica¹⁶⁹. De esta manera, se impide que la PGHS-2 induzca la conversión del ácido araquidónico a prostanoides cíclicos que pueden estimular la transformación tumoral de las células¹⁶⁸. No es necesaria la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) para obtener este efecto, ya que se produce con

concentraciones de ácido salicílico obtenidas mediante la ingesta de alimentos que lo contienen¹⁶⁸. Además, el salicilato proveniente de los alimentos tiene una ventaja frente al AAS, y es que al contrario que éste, no se une al sitio activo de la PGHS-2¹⁶⁸.

5.2.7.2. Vitamina C

La vitamina C se encuentra en cítricos, fresas, melón, patatas, verduras, etc.². Su efecto protector frente al cáncer se lleva estudiando desde que en 1970 Cameron y Pauling demostraron que la administración IV de 10g al día de vitamina C en pacientes con cáncer avanzado aumentaba la supervivencia de los mismos¹⁷⁰. Esto se debe a su efecto pro-oxidante². Un nivel demasiado elevado de estrés oxidativo puede degenerar en carcinogénesis celular, sin embargo, a niveles fisiológicos, el estrés oxidativo es beneficioso, ya que activa la transducción de señales que dan lugar a una proliferación celular y apoptosis controladas². Además, favorece la destrucción de patógenos por el sistema inmune, la detoxificación de sustancias exógenas, etc.¹⁷⁰.

Sin embargo, este efecto solo se ha observado con concentraciones de vitamina C más elevadas de las que se encuentran en los alimentos², por ello, se cree que el efecto protector de la vitamina C procedente de la dieta (no en forma de suplementos) se deba a que regenera la vitamina E². La evidencia de que ésta reduzca el riesgo de cáncer es limitada, pero puede atribuirse al efecto de una de sus isoformas, el γ -tocoferol, que tiene efecto antiinflamatorio y elimina ciertas especies reactivas de oxígeno que pueden dañar las proteínas, lípidos y ADN².

5.2.8. Grasas

Actualmente, no existe evidencia de que la ingesta de grasas totales aumente el riesgo de cáncer, sin embargo, el tipo de lípido sí que influye en la carcinogénesis o prevención frente al desarrollo de neoplasias². Al ser más difícil conocer exactamente la composición de las grasas ingeridas, se ha sugerido analizar los tipos de ácidos grasos presentes en el tejido adiposo blanco, lo que serviría de biomarcador de la ingesta de lípidos pasada¹⁷¹. Este perfil lipídico conocido como lipidoma puede ser útil para valorar el riesgo de ciertos tipos de cánceres, por ejemplo el de mama,

asociado a la dieta, y diseñar una dieta en pacientes ya diagnosticados para minimizar el riesgo de recurrencias¹⁷¹. Los lípidos que han demostrado reducir el riesgo de cáncer son los ácidos grasos omega-3 (ver apartado 5.2.2.1.), el ácido linoleico conjugado (ver apartado 5.2.3.2.), ácidos grasos monoinsaturados y un ratio de ácidos grasos omega-6/omega-3 bajo.

5.2.8.1. Ácidos grasos monoinsaturados

Los ácidos grasos monoinsaturados solo poseen un doble enlace carbono-carbono en su estructura¹⁷². Se encuentran principalmente en el aceite de oliva² y disminuyen el riesgo de cáncer de mama, ovario, CCR, boca, faringe, esófago y laringe¹⁷².

El ácido graso monoinsaturado presente en el aceite de oliva es el ácido oleico (perteneciente al grupo de los omega-9)², y su acción protectora frente al cáncer se debe a dos mecanismos de acción: inhibe la proliferación celular y estimula la apoptosis¹⁷³.

La inhibición de la proliferación celular se ha demostrado en diversos estudios en los que se ha visto que el ácido oleico impedía el crecimiento de células tumorales prostáticas¹⁷⁴ y de otras líneas de células tumorales¹⁷⁵. Esto se ha atribuido a una disminución de la producción de eicosanoides a partir del ácido araquidónico¹⁷⁶, los cuales están implicados en la inflamación, que favorece la carcinogénesis. También se han sugerido cambios en la expresión génica mediante la regulación de oncogenes^{177,178}: el ácido oleico suprime la sobreexpresión del HER-2, un conocido oncogén implicado en la etiología, invasión y metástasis de varias neoplasias en humanos¹⁷⁹. Además, se ha objetivado un efecto inhibitorio a nivel de las vías de señalización intracelular que favorecen el crecimiento y la proliferación celular¹⁷³: el ácido oleico inhibe unos canales de calcio a través de los cuales la entrada de calcio activa el crecimiento celular y la expresión de diversos genes¹⁸⁰. En un estudio realizado por Zitt y cols se vio que el ácido oleico inhibía estos canales, lo que suprimía el crecimiento celular tumoral¹⁸¹.

La estimulación de la apoptosis celular por parte del ácido oleico se produce de dos formas¹⁷³. En primer lugar, favorece la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que inducen disfunción mitocondrial y muerte celular¹⁸¹. Sin embargo, los niveles de ROS se mantienen dentro de parámetros fisiológicos, porque niveles más

elevados se asocian a carcinogénesis. El ácido oleico también aumenta la actividad de la caspasa-3 (mediador esencial de la apoptosis) en distintas líneas tumorales¹⁸².

5.2.8.2. Ratio ácidos grasos omega-6/omega-3

Los ácidos grasos omega-6 y omega-3 son ácidos grasos esenciales poliinsaturados con un doble enlace en el tercer y sexto átomo de carbono, respectivamente¹⁸³. Son omega-3 el ácido eicosapentanoico (EPA) y el docosahexanoico (DHA), y se encuentran sobre todo en pescado, pollo, huevos, etc.^{2,183}. El ácido graso omega-6 más importante es el ácido linoleico (LA), presente sobre todo en alimentos grasos o de origen animal¹⁸³.

Es saludable tener un ratio omega-6/omega-3 bajo, es decir, niveles bajos de omega-6 y altos de omega-3, ya que lo contrario está asociado a un aumento de enfermedades cardiovasculares, inflamación y cáncer¹⁸⁴.

Los ácidos grasos omega-6 son convertidos a ácido araquidónico (ARA), que a su vez se usa para formar eicosanoides, conocidos mediadores inflamatorios¹⁸³. Este proceso está aumentado en los tejidos tumorales, en los que hay una desregulación lipídica que da lugar a un aumento de la expresión de enzimas que favorecen la formación de ARA: la delta-6-desaturasa, que convierte el LA a ARA; y las fosfolipasas que liberan fosfolípidos de membrana utilizados para formar eicosanoides^{185,186}. En los tejidos tumorales también está aumentada la expresión de enzimas pro-inflamatorias y pro-cancerígenas como la COX-2, 5-LOX y las CYP^{187,188}.

El EPA y DHA suprimen el metabolismo del ARA a eicosanoides de tres maneras: disminuyen la liberación del ARA de los fosfolípidos de membrana, inhiben los enzimas implicados (COX-2, 5-LOX y CYP) y compiten con el ARA como substratos enzimáticos, disminuyendo la producción de éste y aumentando sus propios niveles¹⁸⁹.

5.2.9. Antioxidantes

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio en el cuerpo entre las sustancias antioxidantes y pro-oxidantes, con un predominio de estas últimas¹⁷⁰. Hasta cierto punto, el estrés oxidativo es beneficioso, ya que elimina productos tóxicos y

bacterias, induce la apoptosis y remodelación tisular y mantiene la homeostasis celular¹⁹⁰, sin embargo, en exceso, es dañino. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) o radicales libres, como el superóxido o el peróxido de hidrógeno, se forman en procesos metabólicos fisiológicos, en el caso del superóxido en la cadena respiratoria mitocondrial, en el caso del peróxido de hidrógeno en la degradación de neurotransmisores a nivel cerebral¹⁹⁰. También se estimula su producción en situaciones de inflamación e infección y en presencia de sustancias pro-oxidantes¹⁹⁰. Esto puede dar lugar a un exceso de ROS que dañan los lípidos, las proteínas y el ADN, y se ha visto que están implicadas en enfermedades como la artritis reumatoide, la retinopatía diabética o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre muchas otras¹⁹¹. También pueden estimular la carcinogénesis mediante la producción de aductos de ADN como la 8-oxoguanina¹⁹², que puede desencadenar la transformación de células sanas a células cancerígenas¹⁹³.

Los antioxidantes contrarrestan el efecto perjudicial de las ROS², disminuyendo así el riesgo de cáncer, por ejemplo el de cervix¹⁹⁴. Están presentes sobre todo en verduras, frutas, alubias, especias, hierbas y tés². Hay muchos tipos de antioxidantes²: vitaminas (vitamina C, vitamina E, β -carotenos...), minerales, hormonas, isoflavonas, ácido fenólico, e incluso sustancias orgánicas como la bilirrubina y los ácidos cítrico y oxálico.

Los antioxidantes actúan a través de diversos mecanismos¹⁹⁰: estimulan la reparación de daños en el ADN, eliminan proteínas defectuosas, disminuyen los niveles de metales libres que en cantidades altas son oxidantes, activan enzimas que eliminan los radicales libres (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y catalasa), etc.

5.2.10. Dieta mediterránea

La dieta mediterránea tiene un efecto beneficioso sobre la prevención de enfermedades, entre ellas el cáncer. La incidencia de tumores en los países mediterráneos es menor que en los países del norte como el Reino Unido, EEUU, etc.¹⁹⁵. Se considera dieta mediterránea aquella rica en verduras, frutas, nueces, legumbres, pescado, cereales integrales, y aceite de oliva; y con un bajo consumo de carne roja, productos de aves de corral y alcohol¹⁹⁵. Se ha demostrado que disminuye

la mortalidad global por tumores y que disminuye la incidencia del cáncer de mama, estómago, CCR, próstata, hígado y tumores de cabeza y cuello¹⁹⁵. Este efecto protector se debe a la acción sinérgica de todos los componentes, y ya se está recomendando como estilo de alimentación dirigido a la prevención del cáncer¹⁹⁵.

En resumen, la dieta puede aumentar o disminuir el riesgo de múltiples tumores. Es necesario darle más importancia a la alimentación para la prevención del cáncer y para el tratamiento de pacientes oncológicos, porque influye en la patogénesis de las células tumorales. Sin embargo, a día de hoy todavía es pronto para individualizar la dieta dependiendo del tipo de tumor.

6. CONCLUSIONES

1. La carne roja aumenta el riesgo de CCR. El riesgo es mayor si la carne ha sido procesada y/o cocinada durante mucho tiempo y a altas temperaturas.
2. El consumo de pollo con piel y huevo aumenta el riesgo de progresión del cáncer de próstata, pero la colina presente en los huevos también disminuye el riesgo de cáncer de mama. El consumo alto de pollo y pavo no aumenta el riesgo de CCR.
3. Los carbohidratos refinados y el consumo elevado de alcohol aumentan el riesgo de tumores, como el CCR, endometrio y mama en el caso de los CH y del tracto aerodigestivo superior e hígado en el caso del alcohol.
4. Las grasas totales no aumentan el riesgo de cáncer, sí, sin embargo, de forma aislada algunos ácidos grasos poliinsaturados. Los datos sobre el efecto carcinógeno de los ácidos grasos saturados son contradictorios.
5. En los países con una dieta occidental y obesidad hay una mayor incidencia de cáncer de mama, próstata y CCR, debido a una mayor secreción de hormonas sexuales y estados de hiperinsulinemia y resistencia insulínica.
6. La salazón de pescado aumenta el riesgo de carcinoma nasofaríngeo y las aflatoxinas aumentan el riesgo de CHC.
7. El pescado disminuye el riesgo de CCR debido a la presencia de vitamina D y ácidos grasos omega-3 que disminuyen la inflamación, por ello una ratio baja de ácidos grasos omega-6/omega-3 protege frente al cáncer.

8. El efecto protector de la leche y los productos lácteos es contradictorio: aumentan el riesgo de cáncer de mama y próstata, pero disminuyen el riesgo de melanoma, CCR y vejiga.
9. Las isoflavonas (presentes en las legumbres, entre otros) disminuyen el riesgo de cáncer de próstata, mama y estómago gracias a su acción antitumoral, antiinflamatoria y antioxidante.
10. Los cereales integrales disminuyen el riesgo de todos los cánceres epiteliales, principalmente por su alto contenido en fibra, beneficiosa por su acción protectora frente al desarrollo de tumores.
11. El consumo de frutas y verduras disminuye el riesgo de cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, estómago, CCR, y otros debido a su alto contenido en fibra y sustancias antioxidantes.
12. La dieta mediterránea basada en el consumo de frutas, verduras, legumbres, pescado, aceite de oliva, etc., disminuye la mortalidad global por cáncer y la incidencia de múltiples tumores debido al efecto protector sinérgico de todos sus componentes.

7. BIBLIOGRAFÍA

¹Torre L, Siegel R, Ward E, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2016;25:16-27.

²Mosby T, Cosgrove M, Sarkardei S, Platt K, Kaina B. Nutrition in Adult and Childhood Cancer: Role of Carcinogens and Anti-carcinogens. *Anticancer Research*. 2012;32:4171-92.

³Tercyak K, Tyc V. Opportunities and Challenges in the Prevention and Control of Cancer and Other Chronic Diseases: Children's Diet and Nutrition and Weight and Physical Activity. *Pediatric Psychology*. 2006;31:750-63.

⁴Ravera A, Carubelli V, Sciatti E, Bonadei I, Gorga E, Cani D, et al. Nutrition and Cardiovascular Disease: Finding the Perfect Recipe for Cardiovascular Health. *Nutrients*. 2016;8:363.

⁵American Cancer Society. American Cancer Society [sede web]. EEUU: American Cancer Society; 9 de diciembre de 2015. Disponible en: <https://www.cancer.org>

-
- ⁶ Wallace T, Martin D, Ambs S. Interactions among genes, tumor biology and the environment in cancer health disparities: examining the evidence on a national and global scale. *Carcinogenesis*. 2011;32(8):1107-21.
- ⁷ Toh TB, Lim JJ, Chow EK. Epigenetics in cancer stem cells. *Molecular Cancer*. 2017;16:29.
- ⁸ González Romero R, Ausió J, Méndez J. Investigación y Ciencia [sede web]. Barcelona: Prensa Científica; 1 de diciembre de 2011. Disponible en: <http://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/numero/423/el-papel-clave-de-las-histonas-8833>
- ⁹ Moore M. Diverse influence of dietary factors on cancer in Asia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10:981-6.
- ¹⁰ Mahoney N, Molyneux R. A Rapid Analytical Method for Determination of Aflatoxins in Plant-Derived Dietary Supplement and Cosmetic Oils. *J Agric Food Chem*. 2010;58:4065-70.
- ¹¹ Mushtaq M, Sultana B, Anwar F, Khan MZ, Ashrafuzzaman R. Occurrence of Aflatoxins in Selected Processed Foods from Pakistan. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13:8324-37.
- ¹² Galcerán M. Aminas heterocíclicas en alimentos cocinados. En: V Congreso Internacional de Alimentación, Nutrición y Dietética. Barcelona: 2002.
- ¹³ Venkatesan A, Pycke B, Halden R. Detection and Occurrence of N-Nitrosamines in Archived Biosolids from the Targeted National Sewage Sludge Survey of the U.S. Environmental Protection Agency. *Environmental Science and Technology*. 2014;48:5085-92.
- ¹⁴ Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, Gothai S, Fakurazi S, Norhaizan ME, Kumar SS. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 2016:1-15.
- ¹⁵ Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M. Nitrate and oxidative DNA damage in infection-related carcinogenesis in relation to cancer stem cells. *Genes and Environment*. 2017;39:8.
- ¹⁶ Sandhu M, White I, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:439-46.

-
- ¹⁷ Aykan N. Red Meat and Colorectal Cancer. *Oncology Reviews*. 2015;9:288.
- ¹⁸ 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*. 2011;6:605-10.
- ¹⁹ Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:359-86.
- ²⁰ Lee D, Anderson K, Harnack L. Heme iron, zinc, alcohol consumption, and colon cancer: Iowa Women's Health Study. *J Natl Cancer Institute*. 2004; 96:403-7.
- ²¹ Durko L, Malecka-Panas E. Lifestyle modifications and colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2014;10:45-54.
- ²² Corpet D. Red meat and colon cancer: should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Science*. 2011;89:310-6.
- ²³ National Toxicology Program. 2005. Report on Carcinogens. Eleventh Edition. Research Triangle Park, NC:U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- ²⁴ Hatch F, Knize M, Colvin M. Extended quantitative structure-activity relationships for 80 aromatic and heterocyclic amines: structural, electronic, and hydrophobic factors affecting mutagenic potency. *Environ Mol Mutagen*. 2011;38:268-91.
- ²⁵ Snyderwine E, Venugopal M, Yu M. Mammary gland carcinogenesis by food-derived heterocyclic amines and studies on the mechanisms of carcinogenesis of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). *Mutat Res*. 2002;506-507:145-52.
- ²⁶ Nagao M, Wakabayashi K, Ushijima T, Toyota M. Human exposure to carcinogenic heterocyclic amines and their mutational fingerprints in experimental animals. *Environ Health Perspect*. 1996;104:497-501.
- ²⁷ Hamidi E, Hajeb P, Selamat J, Razis A. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) and their Bioaccessibility in Meat: a Tool for Assessing Human Cancer Risk. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:15-23.
- ²⁸ Knize M, Salmon C, Pais P, Felton J. Food heating and the formation of heterocyclic aromatic amine and polycyclic aromatic hydrocarbon mutagens/carcinogens. *Adv Exp Med Bio*. 1999;459:179-93.

-
- ²⁹ Anderson K, Sinha R, Kulldorff M. Meat intake and cooking techniques: associations with pancreatic cancer. *Mutat Res.* 2002;506-507:225-31.
- ³⁰ Diggs D, Huderson A, Harris K, Myers J. Polycyclic aromatic hydrocarbons and digestive tract cancers – a perspective. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2011;29:324-57.
- ³¹ Santarelli R, Pierre F, Corpet D. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer.* 2008;60:131-44.
- ³² Bingham S, Pignatelli B, Pollock J, Ellul A. Does increased endogenous formation of N-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer? *Carcinogenesis.* 1996;17:515-23.
- ³³ Bingham S, Hughes R, Cross A. Effect of white versus red meat on endogenous N-nitrosation in the human colon and further evidence of a dose response. *J Nutr.* 2002;132:3522S-5S.
- ³⁴ World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.* Washington DC: AICR, 2007.
- ³⁵ Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: Epidemiologic evidence. *Cancer Science.* 2005;96:1-6.
- ³⁶ Richman E, Stampfer M, Chan J, Carroll P. Intakes of meat, fish, poultry, and eggs and risk of prostate cancer progression. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:712-21.
- ³⁷ Bogen K, Keating G. U.S. dietary exposures to heterocyclic amines. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2011;11:155-68.
- ³⁸ Sinha R, Rothman N, Brown E. High concentrations of the carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo- [4,5-b]pyridine (PhIP) occur in chicken but are dependent on the cooking method. *Cancer Res.* 1995;55:4516-9.
- ³⁹ Martin F, Cole K, Muir G. Primary cultures of prostate cells and their ability to activate carcinogens. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5:96-104.
- ⁴⁰ Williams J, Martin F, Muir G, Hewer A, Grover P. Metabolic activation of carcinogens and expression of various cytochromes P450 in human prostate tissue. *Carcinogenesis.* 2000;21:1683-9.
- ⁴¹ Glunde K, Jacobs M, Bhujwalla Z. Choline metabolism in cancer: implications for diagnosis and therapy. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6:821-9.

-
- ⁴² Ramirez de Molina A, Gallego-Ortega D, Sarmentero-Estrada J, Lagares D, Gómez Del Pulgar T, Bandrés E, et al. Choline kinase as a link connecting phospholipid metabolism and cell cycle regulation: implications in cancer therapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40:1753-63.
- ⁴³ Arlauckas S, Popov A, Delikatny E. Choline kinase alpha-Putting the ChoK-hold on tumor metabolism. *Prog Lipid Res.* 2016;63:28-40.
- ⁴⁴ Detopoulou P, Panagiotakos D, Antonopoulou S, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary choline and betaine intakes in relation to concentrations of inflammatory markers in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:424-30.
- ⁴⁵ Xu X, Gammon M, Zeisel S, Lee Y, Wetmur J, Teitelbaum S, et al. Choline metabolism and risk of breast cancer in a population-based study. *FASEB J.* 2008;22:2045-52.
- ⁴⁶ Yokoyama S, Sells M, Reddy T, Lombardi B. Hepatocarcinogenic and promoting action of a choline-devoid diet in the rat. *Cancer Research.* 1985;45:2834-42.
- ⁴⁷ da Costa K, Niculescu M, Craciunescu C, Fischer L, Zeisel S. Choline deficiency increases lymphocyte apoptosis and DNA damage in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:88-94.
- ⁴⁸ Bissonauth V, Shatenstein B, Ghadirian P. Nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers: an overview. *Cancer Detect Prev.* 2008;32:52-64.
- ⁴⁹ Robertson D, Sandler R, Haile R, Tosteson T, Greenberg E, Grau M, et al. Fat, fiber, meat and the risk of colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2789-95.
- ⁵⁰ Chan A, Giovannucci E. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2029-43.
- ⁵¹ Lima M, Velásquez E, Unshelm G, Torres C, Rosa F. Asociación de la insulina y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) en el cáncer de mama. *Gaceta Médica de Caracas.* 2009;117:226-31.
- ⁵² Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2008;87:1793-1801.

-
- ⁵³ Voskuil D, Vrieling A, van't Veer L, Kampman E, Rookus M. The Insulin-like Growth Factor System in Cancer Prevention: Potential of Dietary Intervention Strategies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2005;14:195-203.
- ⁵⁴ Khandwala H, McCutcheon I, Flyvbjerg A, Friend K. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev*. 2000;21:215-44.
- ⁵⁵ Toniolo P. Serum insulinlike growth factor-1 and breast cancer. *Int J Cancer*. 2000;88:828-32.
- ⁵⁶ Kucab J, Dunn S. Role of IGF-1R in mediating breast cancer invasion and metastasis. *Breast Dis*. 2003;17:41-7.
- ⁵⁷ Chao A, Thun M, Connell C, McCullough M, Jacobs E, Flanders W, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293:172-82.
- ⁵⁸ Carroll K. Dietary fats and cancer. *Am. J. Clin. Nutr*. 1991;53:1064-7.
- ⁵⁹ Hopkins G, Carroll K. Relationship between amount and type of dietary fat in promotion of mammary carcinogenesis induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *J Natl Cancer Inst*. 1979;62:1009-12.
- ⁶⁰ Hopkins G, Kennedy T, Carroll K. Polyunsaturated fatty acids as promoters of mammary carcinogenesis induced in Sprague-Dawley rats by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *J Natl Cancer Inst*. 1981;66:517-22.
- ⁶¹ Mancini A, Imperlini E, Nigro E, Montagnese C, Daniele A, Orrù S, et al. Biological and Nutritional Properties of Palm Oil and Palmitic Acid: Effects on Health. *Molecules*. 2015;20:17339-61.
- ⁶² Kundu S, Kumar S, Bajaj A. Cross-talk between bile acids and gastrointestinal tract for progression and development of cancer and its therapeutic implications. *IUBMB Life*. 2015;67:514-23.
- ⁶³ Fry R, Staffeldt E. Effect of a diet containing sodium deoxy- cholate on the intestinal mucosa of the mouse. *Nature*. 1964;203:1396-8.
- ⁶⁴ Goerg K, Specht W, Nell G, Schulz R. Effect of deoxycholate on the perfused rat colon. *Digestion*. 1982;25:145-54.
- ⁶⁵ Spiller R, Brown M, Phillips S. Decreased fluid tolerance, accelerated transit, and abnormal motility of the human colon induced by oleic acid. *Gastroenterology*. 1986;91:100-7.

-
- ⁶⁶ Kyriakis J, Avruch J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: a 10-year update. *Physiol Rev.* 2012;92:689-737.
- ⁶⁷ Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr C, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: A quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer.* 2009;125:171-80.
- ⁶⁸ International Agency for Research on Cancer. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2010;96:3-1383.
- ⁶⁹ Seitz H, Becker P. Alcohol Metabolism and Cancer Risk. *Alcohol Research Health.* 2010;30:38-47.
- ⁷⁰ Seitz H, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:599-612.
- ⁷¹ Lof M, Weiderpass E. Impact of diet on breast cancer risk. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:80-5.
- ⁷² Knight J, Bernstein L, Largent J, Capanu M, Begg C, Mellemejaer L, et al. Alcohol intake and cigarette smoking and risk of a contralateral breast cancer. The Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169:962-8.
- ⁷³ León-Buitimea A, Rodríguez-Fragoso L, Lauer F, Bowles H, Thompson T, Burchiel S. Ethanol-induced oxidative stress is associated with EGF receptor phosphorylation in MCF-10A cells overexpressing CYP2E1. *Toxicol Lett.* 2012;209:161-5.
- ⁷⁴ Castro G, Castro J. Alcohol drinking and mammary cancer: Pathogenesis and potential dietary preventive alternatives. *World J Clin Oncol.* 2014;5:713-29.
- ⁷⁵ Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar M, Mato J, Lu S. Alcohol, DNA Methylation, and Cancer. *Alcohol Research.* 2013;35:25-35.
- ⁷⁶ Seitz H, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:599-612.
- ⁷⁷ Kim Y. Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility. *J Nutr.* 2005;135:2703-9.

-
- ⁷⁸ Terry M, Gammon M, Zhang F, Knight J, Wang Q, Britton J, et al. ADH3 genotype, alcohol intake and breast cancer risk. *Carcinogenesis*. 2006;27:840-7.
- ⁷⁹ Seitz H, Cho C. Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development. *Methods Mol Biol*. 2009;472:217-41.
- ⁸⁰ Philip M, Rowley D, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol*. 2004;14:433-9.
- ⁸¹ Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-oestrogens and Western Diseases. *Annals of Medicine*. 1997;29:95-120.
- ⁸² Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1990;201:3-23.
- ⁸³ Yasuda M, Sakakibara H, Shimoi K. Estrogen- and stress-induced DNA damage in breast cancer and chemoprevention with dietary flavonoid. *Genes and Environment*. 2017;39:10.
- ⁸⁴ Roy D, Liehr J. Estrogen, DNA damage and mutations. *Mutat Res*. 1999;424:107-15.
- ⁸⁵ Halazonetis T, Gorgoulis V, Bartek J. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science*. 2008;319:1352-5.
- ⁸⁶ Musgrove E, Sutherland R. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:631-43.
- ⁸⁷ Hayes C, Spink D, Spink B, Cao J, Walker N, Sutter T. 17 beta-estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1B1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:9776-81.
- ⁸⁸ Fotsis T, Zhang Y, Pepper M, Adlercreutz H, Montesano R, Nawroth P, et al. The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth. *Nature*. 1994;368:237-9.
- ⁸⁹ Yager J, Davidson N. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:270-82.
- ⁹⁰ Yamazaki S, Sakakibara H, Takemura H, Shimoi K. 4-hydroxyestradiol induces γ -H2AX in the presence of an inhibitor of catechol-O-methyltransferase in human breast cancer MCF-7 cells. *Genes and Environment*. 2012;34:129-35.

-
- ⁹¹ National Cancer Institute. National Cancer Institute [sede web]. EEUU: National Cancer Institute; 2016. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=285933>
- ⁹² Chen G, Zeng Q, Tse G. Estrogen and its receptors in cancer. *Med Res Rev.* 2008;28:954-74.
- ⁹³ Bilal I, Chowdhury A, Davidson J, Whitehead S. Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. *World Journal of Clinical Oncology.* 2014;5:705-12.
- ⁹⁴ Berquin I, Edwards I, Chen Y. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett.* 2008;269:363-77.
- ⁹⁵ World Health Organization. World Health Organization [sede web]. EEUU: WHO; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- ⁹⁶ Abnet C. Carcinogenic Food Contaminants. *Cancer Invest.* 2007;25:189-96.
- ⁹⁷ Zou X, Lu S, Liu B. Volatile N-nitrosamines and their precursors in Chinese salted fish--a possible etiological factor for NPC in china. *Int J Cancer.* 1994;59:155-8.
- ⁹⁸ Chikan N, Shabir N, Shaff S, Mir M, Patel T. N-nitrosodimethylamine in the Kashmiri diet and possible roles in the high incidence of gastrointestinal cancers. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:1077-9.
- ⁹⁹ Strosnider H, Azziz-Baumgartner E, Banziger M, Bhat R, Breiman R, Brune M, et al. Workgroup report: public health strategies for reducing aflatoxin exposure in developing countries. *Environ Helth Perspect.* 2006;114:1898-903.
- ¹⁰⁰ Magnussen A, Parsi M. Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health. *World Journal of Gastroenterology.* 2013;19:1508-12.
- ¹⁰¹ Tseng T. Recent aspects of aflatoxin Research in Taiwan. *J Toxicol Toxin Rev.* 1994;13:229-41.
- ¹⁰² López C, Ramos L, Bulacio L, Ramadán S, Rodríguez F. Aflatoxin B1 content in patients with hepatic diseases. *Medicina Buenos Aires.* 2002;62:313-6.
- ¹⁰³ Ross R, Yuan J, Yu M, Wogan G, Qian G, Tu J, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 1992;339:943-6.
- ¹⁰⁴ Bulatao-Jayme J, Almero E, Castro M, Jardeleza M, Salamat L. A case-control dietary study of primary liver cancer risk from aflatoxin exposure. *Int J Epidemiol.* 1982;11:112-9.

-
- ¹⁰⁵ Luo Q, Beaver J, Liu Y, Zhang Z. Dynamics of p53: A Master Decider of Cell Fate. *Genes*. 2017;8:66.
- ¹⁰⁶ Hsu I, Metcalf R, Sun T, Welsh J, Wang N, Harris C. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*. 1991;350:427-8.
- ¹⁰⁷ Mathers J. Pulses and carcinogenesis: potential for the prevention of colon, breast and other cancers. *Br J Nutr*. 2002;88:273-9.
- ¹⁰⁸ The George Mateljan Foundation. The World's Healthiest Foods [sede web]. EEUU: The George Mateljan Foundation; 2012. Disponible en: <http://www.whfoods.com/genpage.php?tname=foodspice&dbid=116#healthbenefits>
- ¹⁰⁹ Kim S, Lee J, Moon J, Nazim U, Lee Y, Seol J, et al. Niacin alleviates TRAIL-mediated colon cancer cell death via autophagy flux activation. *Oncotarget*. 2016;7:4356–68.
- ¹¹⁰ Zhang S, Chen T, Ma C, Meng Y, Zhang Y, Chen Y, et al. Effect of vitamin B supplementation on cancer incidence, death due to cancer, and total mortality: A PRISMA-compliant cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:3485.
- ¹¹¹ Park S, Li T, Wu S, Li W, Weinstock M, Qureshi A. Niacin intake and risk of skin cancer in US women and men. *Int J Cancer*. 2017;140:2023-31.
- ¹¹² Kirkland J. Niacin status and treatment-related leukemogenesis. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2009;8:725-32.
- ¹¹³ Messina M. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:439S-50S.
- ¹¹⁴ Micke O, Schomburg L, Buentzel J, Kisters K, Muecke R. Selenium in Oncology: From Chemistry to Clinics. *Molecules*. 2009;14:3975-88.
- ¹¹⁵ Lichtenstein A, Appel L, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch H, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114:82-96.
- ¹¹⁶ Bougnoux P. n-3 Polyunsaturated fatty acids and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2:121-6.

-
- ¹¹⁷ Hall M, Chavarro J, Lee I, Willett W, Ma J. A 22-year prospective study of fish, n-3 fatty acid intake, and colorectal cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:1136-43.
- ¹¹⁸ Moro K, Nagahashi M, Ramanathan R, Takabe K, Wakai T. Resolvins and omega three polyunsaturated fatty acids: Clinical implications in inflammatory diseases and cancer. *World Journal of Clinical Cases.* 2016;4:155-64.
- ¹¹⁹ Recchiuti A, Serhan C. Pro-Resolving Lipid Mediators (SPMs) and Their Actions in Regulating miRNA in Novel Resolution Circuits in Inflammation. *Front Immunol.* 2012;3:298.
- ¹²⁰ Bahnassy A, Zekri A, El-Bastawisy A, Fawzy A, Shetta M, Hussein N, et al. Circulating tumor and cancer stem cells in hepatitis C virus-associated liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:18240-8.
- ¹²¹ Watanabe T, Soga K, Hirono H, Hasegawa K, Shibasaki K, Kawai H, et al. Features of hepatocellular carcinoma in cases with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:231-9.
- ¹²² Chai J, Jamal M. Esophageal malignancy: a growing concern. *World J Gastroenterol.* 2012;18:6521-6.
- ¹²³ Freeman H. Colorectal cancer risk in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1810-1.
- ¹²⁴ Tang D, Kang R, Livesey K, Cheh C, Farkas A, Loughran P, et al. Endogenous HMGB1 regulates autophagy. *J Cell Biol.* 2010;190:881-92.
- ¹²⁵ Mocellin M, Camargo C, Nunes E, Fiates G, Trindade E. A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. *Clin Nutr.* 2016;35:359-69.
- ¹²⁶ Holick M. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine.* 2007;357:266-81.
- ¹²⁷ Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos T. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155:827-38.
- ¹²⁸ Jenab M, Bueno-de-Mesquita H, Ferrari P, van Duijnhoven F, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and

risk of colorectal cancer in European populations:a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:5500.

¹²⁹ Weinstein S, Purdue M, Smith-Warner S, Mondul A, Black A, Ahn J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin D binding protein and risk of colorectal cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Int J Cancer*. 2015;136:654-64.

¹³⁰ Bauer S, Hankinson S, Bertone-Johnson E, Ding E. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:123-31.

¹³¹ Hossein-nezhad A, Holick M. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:720-55.

¹³² Harris D, Go V. Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr*. 2004;134:3463S-3471S.

¹³³ Marcinkowska E, Wallace G, Brown G. The Use of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 as an Anticancer Agent. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17:729.

¹³⁴ Egan K. Vitamin D and melanoma. *Ann Epidemiol*. 2009;19:455-61.

¹³⁵ Pufulete M. Intake of dairy products and risk of colorectal neoplasia. *Nutr Res Rev*. 2008;21:56-7.

¹³⁶ Holt P, Moss S, Whelan R, Guss J, Gilman J, Lipkin M. Fecal and rectal mucosal diacylglycerol concentrations and epithelial proliferative kinetics. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 1996;5:937-40.

¹³⁷ Lipkin M, Newmark H. Calcium and the prevention of colon cancer. *J Cell Biochem Suppl*. 1995;22:65-73.

¹³⁸ Maggiora M, Bologna M, Ceru M, Possati L, Angelucci A, Cimini A, et al. An overview of the effect of linoleic acid and conjugated linoleic acid on the growth of several human tumour cell lines. *Int J Cancer*. 2004;112:909-19.

¹³⁹ Pak H, Ryu J, Ha Y, Park J. Dietary conjugated linoleic acid (CLA) induces apoptosis of colonic mucosa in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats: a possible mechanism of the anticarcinogenic effect by CLA. *Br J Nutr*. 2001;86:549 -55.

¹⁴⁰ Parodi P. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J Nutr*. 1997;127:1055-60.

-
- ¹⁴¹ Merrill A, Schmelz E, Dillehay D, Spiegel S, Shayman J, Schroeder J, et al. Sphingolipids – the enigmatic lipid class: biochemistry, physiology and pathophysiology. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;142:208-25.
- ¹⁴² Dillehay D, Webb S, Schmelz E.-M, Merrill A. Dietary sphingomyelin inhibits 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in CF1 mice. *J Nutr.* 1994;124:615-20.
- ¹⁴³ Rowland I, Rumney C, Coutts J, & Lievens L. Effect of *Bifidobacterium longum* and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis (Lond):* 1998;19:281-5.
- ¹⁴⁴ Zsivkovits M FK, Zsivkovits M, Fekadu K, Sontag G, Nabinger U, Huber W, et al. Prevention of heterocyclic amine-induced DNA damage in colon and liver of rats by different lactobacillus strains. *Carcinogenesis.* 2003;24:1913-8.
- ¹⁴⁵ Lidbeck A, Nord C, Gustafsson J, Rafter J. Lactobacilli, anticarcinogenic activities and human intestinal microflora. *Eur J Cancer Prev.* 1992;1:341-53.
- ¹⁴⁶ Perdigon G, Vintini E, Alvarez S, Medina M, Medici M. Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria. *J Dairy Sci.* 1999;82:1108-14.
- ¹⁴⁷ Mathers J. Pulses and carcinogenesis: potential for the prevention of colon, breast and other cancers. *Br J Nutr.* 2002;88:273-9.
- ¹⁴⁸ Ko K. Isoflavones: Chemistry, Analysis, Functions and Effects on Health and Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:7001-10.
- ¹⁴⁹ Qin L, Xu J, Wang P, Hoshi K. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women: a meta-analysis of observational epidemiological studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2006;52:428-36.
- ¹⁵⁰ Yan L, Spitznagel E. Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1155-63.
- ¹⁵¹ Zhang Y, Kang H, Li B, Zhang R. Positive effects of soy isoflavone food on survival of breast cancer patients in China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:479-82.
- ¹⁵² Ko KP. Isoflavones from phytoestrogens and gastric cancer risk: a nested case-control study within the Korean Multicenter Cancer Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1292-300.

-
- ¹⁵³ Pudenz M, Roth K, Gerhauser C. Impact of soy isoflavones on the epigenome in cancer prevention. *Nutrients*. 2014;6:4218-72.
- ¹⁵⁴ Mortensen A, Kulling S, Schwartz H, Rowland I, Ruefer C, Rimbach G, et al. Analytical and compositional aspects of isoflavones in food and their biological effects. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53:266-309.
- ¹⁵⁵ La Vecchia C. Association between Mediterranean dietary patterns and cancer risk. *Nutr Rev*. 2009;67:126-9.
- ¹⁵⁶ Freeman H. Colorectal cancer risk in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1810-1.
- ¹⁵⁷ Tjon J, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics*. 2010;62:641-51.
- ¹⁵⁸ Bradbury K, Appleby P, Key T. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;100:394-8.
- ¹⁵⁹ Tuan J, Chen Y. Dietary and Lifestyle Factors Associated with Colorectal Cancer Risk and Interactions with Microbiota: Fiber, Red or Processed Meat and Alcoholic Drinks. *Gastrointestinal Tumors*. 2016;3:17-24.
- ¹⁶⁰ David L, Maurice C, Carmody R, Gootenberg D, Button J, Wolfe B, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559-63.
- ¹⁶¹ Nieuwdorp M, Gilijamse P, Pai N, Kaplan L. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology*. 2014;146:1525-33.
- ¹⁶² Encarnação J, Abrantes A, Pires A, Botelho M. Revisit dietary fiber on colorectal cancer: butyrate and its role on prevention and treatment. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34:465-78.
- ¹⁶³ Borges-Canha M, Portela-Cidade J, Dinis-Ribeiro M, Leite-Moreira A, Pimentel-Nunes P. Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: A systematic review. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2015;107:659-71.
- ¹⁶⁴ Baxter N, Zackular J, Chen G, Schloss P. Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden. *Microbiome*. 2014;2:20.
- ¹⁶⁵ Gorbach S. Estrogens, breast cancer, and intestinal flora. *Rev Infect Dis*. 1984;6:85-90.

-
- ¹⁶⁶ Forman M. Changes in Dietary Fat and Fiber and Serum Hormone Concentrations: Nutritional Strategies for Breast Cancer Prevention over the Life Course. *Journal of Nutrition*. 2007;137:170-4.
- ¹⁶⁷ Dos Santos Silva I, Mangtani P, McCormack V, Bhakta D, Sevak L, McMichael A. Lifelong vegetarianism and risk of breast cancer: a population-based case-control study among South Asian migrant women living in England. *Int J Cancer*. 2002;99:238-44.
- ¹⁶⁸ Paterson J, Baxter G, Lawrence J, Duthie G. Is there a role for dietary salicylates in health? *Proceedings of the Nutrition Society*. 2006;65:93-6.
- ¹⁶⁹ Wu K. Aspirin and salicylate – an old remedy with a new twist. *Circulation*. 2000;102:2022-3.
- ¹⁷⁰ Halliwell B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Cuarta edición. UK: Biosciences Oxford;2007.
- ¹⁷¹ Bougnoux P, Giraudeau B, Couet C. Diet, cancer and the lipidome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:416-21.
- ¹⁷² Bosetti C, Pelucchi C, La Vecchia C. Diet and Cancer in Mediterranean Countries: Carbohydrates and Fats. *Public Health Nutrition*. 2009;12:1595-1600.
- ¹⁷³ Carrillo C, Cavia M, Alonso-Torre S. Antitumor effect of oleic acid; mechanisms of action. A review. *Nutrición Hospitalaria*. 2012;27:1860-5.
- ¹⁷⁴ Liu J, Shimizu K, Kondo R. Anti-androgenic activity of fatty acids. *Chem Biodivers*. 2009;6:503-12.
- ¹⁷⁵ Martínez J, Gutiérrez A, Casas J, Llado V, López-Bellan A, Besalduch J. The repression of E2F-1 is critical for the activity of Minerval against cancer. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315:466-74.
- ¹⁷⁶ Das U. Essential fatty acids and their metabolites and cancer. *Nutrition*. 1999;15:239-40.
- ¹⁷⁷ Fernandez E, Gallus S, La Vecchia C. Nutrition and cancer risk: an overview. *J Br Menopause Soc*. 2006;12:139-42.
- ¹⁷⁸ Sampath H, Ntambi J. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:317-40.
- ¹⁷⁹ Nelson R. Oleic acid suppresses overexpression of ERBB2 oncogene. *Lancet Oncol*. 2005;6:69.

-
- ¹⁸⁰ Parekh A, Penner R. Store depletion and calcium influx. *Physiol Rev.* 1997;77:901-30.
- ¹⁸¹ Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal.* 1999;11:1-14.
- ¹⁸² Aires V, Hichami A, Filomenko R, Ple A, Rebe C, Bettaieb A. Docosahexaenoic acid induces increases in $[Ca^{2+}]_i$ via inositol 1,4,5-triphosphate production and activates protein kinase C gamma and -delta via phosphatidylserine binding site: implication in apoptosis in U937 cells. *Mol Pharmacol.* 2007;72:1545-56.
- ¹⁸³ Wang W, Zhu J, Lyu F, Panigrahy D, Ferrara K, Hammock B, et al. ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer. *Prostaglandins othe Lipid Mediat.* 2014;113-115:13-20.
- ¹⁸⁴ Berquin I, Edwards I, Chen Y. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett.* 2008;269:363-77.
- ¹⁸⁵ Pender-Cudlip M, Krag K, Martini D, Yu J, Guidi A, Skinner S, et al. Delta-6-desaturase activity and arachidonic acid synthesis are increased in human breast cancer tissue. *Cancer Sci.* 2013;104:760-4.
- ¹⁸⁶ Graff J, Konicek B, Deddens J, Chedid M, Hurst B, Colligan B, et al. Expression of Group Ila Secretory Phospholipase A2 Increases with Prostate Tumor Grade. *Clinical Cancer Research.* 2001;7:3857-61.
- ¹⁸⁷ Wang D, Dubois R. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:181-93.
- ¹⁸⁸ Panigrahy D, Greene E, Pozzi A, Wang D, Zeldin D. EET signaling in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30:525-40.
- ¹⁸⁹ Rose D, Connolly J. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther.* 1999;83:217-44.
- ¹⁹⁰ Evans P, Halliwell B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *British Journal of Nutrition.* 2001;85:67-74.
- ¹⁹¹ Halliwell B, Gutteridge J. Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. An update. *FEBS Letters.* 1992;307:108-12.
- ¹⁹² Tudek B, Winczura A, Janik J, Siomek A, Foksinski M, Olinski R. Involvement of oxidatively damaged DNA and repair in cancer development and aging. *Am J Transl Res.* 2010;2:254-84.

¹⁹³ Kryston T, Georgiev A, Pissis P, Georgakilas A. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res.* 2011;711:193-201.

¹⁹⁴ Tomita L, Longatto Filho A, Costa M, Andreoli M, Villa L, Franco E, et al. Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. *Int J Cancer.* 2010;126:703-14.

¹⁹⁵ Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Current Nutrition Reports.* 2016;5:9-17.