



Departamento de Ciencias Biomédicas
Universidad de León

Calcio y vitamina D de la dieta y su influencia en el cáncer colorrectal

Programa de Doctorado de Biomedicina

DIRECTORES DE LA TESIS

Antonio José Molina de la Torre

Luis Ortega Valín

Juan Francisco López Caleyá

León, Septiembre de 2019

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero dar las gracias a mi mujer, compañera de viaje en esta travesía del desierto, donde estuvimos perdidos pero tras recorrer un largo camino encontramos la salida. Gracias Laura, amor, sin ti no lo hubiera logrado.

En segundo lugar, quiero dedicar este trabajo a Elena, Juanfran y Carlos, los tres soles que iluminan mi vida y me guían por ella.

También quiero agradecer el enorme esfuerzo realizado a mis directores de tesis, Antonio y Luis, que han tenido que soportar la carga de trabajar conmigo y dirigirme hasta el final de este proyecto.

Mis agradecimientos también van para el Dr. Vicente Martín, y a las personas del área de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de León, a las que dirige con todo su entusiasmo, y de la que me han hecho sentir parte integrante.

Quiero dar mis más sinceras gracias a Fernando Rubio por su trabajo de realización de las tablas y gráficas, y su traducción. Sin su ayuda no hubiéramos alcanzado este excelente resultado.

Quiero dedicar este trabajo a mi madre, mi hermana, mis cuñados y mis suegros y sobrinos. También quiero dedicarlo a mi padre; papá donde quiera que te halles espero que disfrutes con orgullo del trabajo de tu hijo.

Mis agradecimientos también los hago extensibles a Vangelis, Steve Jablonsky y por supuesto al gran Hans Zimmer, pues sin su música en los momentos más duros no hubiera conseguido seguir adelante.

*Sólo hay dos errores que uno puede cometer en el camino hacia la verdad,
no recorrer todo el camino y no empezar*

Buda

Papá, ¿tú tienes miedo de algo?

*Si hijo, yo tengo miedo de no saber encajar los golpes que me pueda dar la
vida.*

Rocky, Sylvester Stallone

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	27
1. Incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal	31
1.1. Incidencia	31
1.2. Mortalidad	34
2. Factores de riesgo	37
2.1. Factores no modificables.....	37
2.1.1. Edad y género.....	37
2.1.2. Herencia	38
2.1.2.A. Cáncer colorrectal familiar	38
2.1.2.B. Cáncer colorrectal esporádico.....	41
2.1.3. Enfermedad inflamatoria intestinal.....	46
2.2. Factores modificables.....	46
2.2.1. Altura alcanzada de adulto	48
2.2.2. Sobrepeso y grasa abdominal	48
2.2.3. Actividad física.....	49
2.2.4. Fármacos	50
2.2.5. Bebidas alcohólicas	51
2.2.6. Dieta y nutrientes	52
2.2.6.A. Carne roja y procesada.....	53
2.2.6.B. Pescado	53
2.2.6.C. Leche y derivados	54
2.2.6.D. Dieta rica en fibra	55
2.2.6.E. Granos integrales	56
2.2.6.F. Fruta y verduras	57
2.2.6.G. Dieta mediterránea.....	58
2.2.6.H. Otros: alimentos ricos en hierro, grasas animales, carbohidratos y selenio	59
3. Calcio	61
3.1. Ingesta de calcio.....	61

3.2. Fisiología del calcio:.....	62
3.2.1. Funciones fisiológicas del calcio	63
3.2.2. Homeostasis del calcio	63
4. Vitamina D	67
4.1. Ingesta de vitamina D	67
4.2. Fisiología de la vitamina D:	68
4.2.1. Vitamina D de la dieta	68
4.2.2. Vitamina D de la exposición solar	68
4.3. Acciones fisiológicas de la vitamina D	70
4.3.1. Mecanismo molecular de acción	70
4.3.2. Acción sobre la homeostasis del calcio.....	71
4.3.3. Otras acciones de la vitamina D	72
5. Implicación fisiopatológica del calcio y la vitamina D en el cáncer colorrectal	75
OBJETIVOS	81
MATERIAL Y MÉTODOS.....	85
1. Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis	87
1.1. Estrategia de búsqueda.....	87
1.2. Criterios de inclusión.....	88
1.3. Criterios de exclusión.....	89
1.4. Análisis de la calidad metodológica de los estudios incluidos	89
1.5. Extracción de datos cualitativos y cuantitativos.....	89
1.6. Depuración e imputación de datos faltantes	90
1.7. Cálculo de estimación de tendencia de dosis- respuesta	91
1.8. Sesgo de publicación	92

2. Estudio de casos y controles de MCC-Spain	93
2.1. Características principales del estudio	93
2.2. Análisis de la ingesta de calcio y vitamina D en el proyecto MCC-Spain	94
2.2.1. Recogida de información general	94
2.2.2. Recogida de información dietética	96
2.2.3. Análisis estadístico	96
2.2.4. Aspectos éticos	98
RESULTADOS	99
1. Revisión sistemática/Metaanálisis	101
1.1. Identificación de estudios relevantes/Proceso de búsqueda	101
1.2. Resultados de la revisión sistemática y del metaanálisis	103
1.2.1. Resultados de la ingesta de calcio	105
1.2.2. Resultados de la ingesta de vitamina D.....	114
1.2.3. Análisis de sesgos de publicación.....	119
2. Casos y controles MCC-Spain	121
2.1. Características generales.....	121
2.2. Ingestas.....	123
2.3. Asociación de la ingesta de calcio con el cáncer colorrectal	125
2.4. Asociación de la ingesta de vitamina D con el cáncer colorrectal	128
DISCUSIÓN	133
1. Ingesta de calcio	137
2. Ingesta de vitamina D	145
3. Fortalezas y limitaciones	153

CONCLUSIONES	155
CITAS BIBLIOGRÁFICAS	159
ANEXOS	185

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución por países de la incidencia de CCR estandarizado por edad en el año 2018, para ambos sexos	31
Figura 2. Tasas de incidencia de cáncer de colon y de recto en distintas regiones del mundo, desglosado según sexo. Año 2018.....	32
Figura 3. Evolución histórica de incidencia estimada, estandarizada por edad por 100.000 habitantes, de casos de CCR en hombres y mujeres, en Europa, años 1975-2010.....	33
Figura 4. Distribución por países de la mortalidad por CCR estandarizado por edad en el año 2018, en ambos sexos.....	34
Figura 5. Tendencia de la mortalidad en Europa por CCR estandarizada por 100.000 habitantes, hombres y mujeres, años 1975-2010.....	35
Figura 6. Línea del tiempo de la patogénesis del CCR y las características de las vías moleculares	43
Figura 7. Mecanismos biológicos que relacionan los alimentos con el CCR.	52
Figura 8. Efectos sobre el esqueleto de la señal de la vitamina D.....	66
Figura 9. Fisiología de la vitamina D.....	69
Figura 10. Mecanismo molecular de acción de la vitamina D, mediado por el heterodímero VDR-RXR unido a elementos de respuesta del VDR (VDRE).....	71
Figura 11. Efectos de la vitamina D en la inmunidad innata y adaptativa	73
Figura 12. Progresión del cáncer de colon y estrategias terapéuticas.....	79
Figura 13. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y selección de artículos	102
Figura 14. Forest plot para los OR de CCR por cada ingesta de calcio y cáncer colorrectal	106
Figura 15. Forest plot para los OR de CCR por cada ingesta de calcio y cáncer colorrectal, según sexo.....	107

Figura 16. Forest plot para los OR de CCR por cada ingesta de calcio y cáncer colorrectal, según localización tumoral.....	108
Figura 17. Forest plot para los OR de CCR por cada ingesta de calcio y cáncer colorrectal, según localización geográfica.....	109
Figura 18: Relación entre mediana de ingesta basal de calcio y continente..	110
Figura 19: Metarregresión sobre niveles basales de ingesta de calcio y su efecto protector esperado	111
Figura 20. Forest plot para los OR de CCR por cada ingesta de vitamina D y cáncer colorrectal	115
Figura 21. Forest plot para los OR de CCR por cada ingesta de vitamina D y cáncer colorrectal, según sexo.....	116
Figura 22. Forest plot para los OR de CCR por cada ingesta de vitamina D y cáncer colorrectal, según localización geográfica	117
Figura 23. Relación entre mediana de ingesta basal de vitamina D y continente	118
Figura 24. Metarregresión sobre el efecto protector esperado de la ingesta de vitamina D, según el continente	118
Figura 25. Funnel Plot para descartar sesgos de publicación en los estudios de ingesta de calcio.....	119
Figura 26. Funnel plot de los estudios de ingesta de calcio.....	120
Figura 27. Modelo de cubic splines para el análisis de la asociación de la ingesta de calcio con el cáncer colorrectal (MCC-Spain).....	128
Figura 28. Modelo de cubic splines para el análisis de la asociación de la ingesta de vitamina D con el cáncer colorrectal (MCC-Spain).	132

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Propuesta taxonómica del cáncer colorrectal según los subtipos moleculares.....	44
Tabla 2. Evidencia existente de la asociación del CCR con factores vinculados con la dieta y la actividad física. Colorectal Cancer Report 2017.....	47
Tabla 3. Codificación de búsquedas en las bases de datos	88
Tabla 4. Características de los 32 estudios de casos y controles incluidos en el metaanálisis sobre ingesta de calcio y riesgo de CCR.....	103
Tabla 5. Características de los 23 estudios de casos y controles incluidos en el metaanálisis sobre ingesta de vitamina D y riesgo de CCR	112
Tabla 6. Características sociodemográficas, hábitos de vida y de consumo de la población incluida en el estudio de MCC-Spain.....	122
Tabla 7. Ingestas de calcio en los casos y controles participantes, y distribución por rango de edad y nivel de estudios.....	123
Tabla 8. Ingestas de vitamina D en los casos y controles participantes, y distribución por rango de edad y nivel de estudios	124
Tabla 9. Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de CCR según ingesta de calcio de la dieta. Global y según sexo	126
Tabla 10. Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de CCR según ingesta de calcio y localización del cáncer	127
Tabla 11. Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de CCR según ingesta de vitamina D de la dieta. Global y según sexo.....	130
Tabla 12. Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de CCR según ingesta de vitamina D y localización del cáncer	131

ABREVIATURAS

AB	Ácido butírico
AF	Actividad física
AINE's	Antiinflamatorios no esteroideos
ALC	Ácido linoleico conjugado
APC	Células presentadoras de antígeno
Ca	Calcio
CaSR	Receptor sensible del calcio
CIBERESP	Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública
CC	Cáncer de colon
CCR	Cáncer colorrectal
CIN	Inestabilidad cromosómica
CIMP	Fenotipo metilador
COX-2	Enzima ciclo-oxigenasa 2
CRCSC	The Colorectal Cancer Subtyping Consortium
CR	Cáncer de recto
CU	Colitis ulcerosa
DC	Células dendríticas
7-DHC	7 Dihidrocolesterol
ADN	Ácido desoxirribonucleico
DM	Dieta mediterránea
EC	Enfermedad de Crohn
IMC	Índice de masa corporal
FGF-23	Factor 23 de crecimiento de los fibroblastos
HAT	Actividad acetilasa de histonas
Hh	Vía hedgehog
IGF	Factores de crecimiento insulín-like
IL	Interleucina
HNPPC o SL	Cáncer Colorrectal Hereditario No Pólipósico o Síndrome de Lynch
LC	Células de Langerhans
LE	Líquido extracelular

MET	Equivalente metabólico
mg	Miligramos
mM	Milimoles/Litro
MMR	Genes reparadores mismatch repair
MSI	Inestabilidad de los microsatélites
MUTYH	Mutaciones bialélicas
OR	Odds ratio o cociente de riesgo
PAF	Poliposis adenomatosa familiar
PTH	Paratohormona
PUFA's	Ácidos grasos poliinsaturados
RXR	Heterodímero del receptor X retinoide
SII	Sistema inmune innato
SP	Síndrome de Peutz-Jeghers
SPJ	Síndrome de poliposis juvenil
Th-2	Linfocitos T helper-2
THH	Telangiectasia hemorrágica hereditaria
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
T-reg	Linfocitos T reguladores
UVR	Rayos ultravioletas
VDR	Receptor de la vitamina D
VDRE	Elementos de acción del VDR
VIT D	Vitamina D

INTRODUCCIÓN

El término neoplasia o cáncer agrupa un gran número de patologías que tienen en común la presencia de células tumorales, caracterizadas por una multiplicación descontrolada y su diseminación a otros tejidos⁽¹⁾. El proceso por el cual una célula normal se convierte en cancerígena implica cambios dinámicos en el genoma que desembocan en la reprogramación de la célula, provocando su reproducción libre de los controles habituales, dando lugar a una masa, conocida como tumor, la cual ha perdido la arquitectura tisular. La acumulación de mutaciones en las células tumorales, debido a la inestabilidad genómica, les permite adquirir nuevas propiedades, como la capacidad de migrar a otros tejidos con el fin de establecerse en nuevos nichos y proliferar, fenómeno conocido como metástasis⁽¹⁾.

Los tipos de cáncer reciben el nombre del tejido o el órgano donde se originan. Así, el cáncer colorrectal (CCR) es el tipo de cáncer que afecta a las células del colon y del recto, secciones que conforman el intestino grueso⁽¹⁾. El intestino grueso es el último tramo del tubo digestivo y se extiende desde el final del intestino delgado hasta el ano. El tramo inicial se denomina colon, que asciende hasta llegar al ángulo hepático (colon ascendente), atraviesa el abdomen (colon transversal) hasta el ángulo esplénico y finalmente desciende (colon descendente), hasta llegar a una zona denominada sigma que desemboca en el recto. En cualquiera de estas localizaciones anatómicas se puede originar un cáncer colorrectal⁽²⁾.

Para el diagnóstico clínico del CCR se precisa una anamnesis adecuada, en la cual se tenga en cuenta la aparición de síntomas tales como sangre en heces, o heces de color negro (denominadas melenas), anemia, alteración en el hábito intestinal o en la forma y consistencia de las deposiciones. Es una sintomatología inespecífica y puede no estar presente, por lo que en algunos casos el diagnóstico se realiza en estadios avanzados de la enfermedad⁽²⁾.

Tras la anamnesis y exploración física del paciente, las técnicas diagnósticas ayudan a determinar la localización del tumor primario y su posterior estudio.

A pesar de este avance tecnológico la base fundamental para establecer el diagnóstico de CCR sigue siendo el estudio histológico, junto con la integración de datos clínicos⁽³⁾. En el diagnóstico anatomopatológico de las muestras de CCR,

se realiza la observación macroscópica de la pieza quirúrgica y posteriormente se procede al estudio microscópico de la misma, mediante la tinción básica de hematoxilina-eosina (HE) y las técnicas auxiliares de inmunohistoquímica (IHQ), que permitirán orientar el diagnóstico y encajar el tumor en un grupo histológico u otro con unas primeras nociones hacia el pronóstico^(3,4).

El estudio molecular es cada vez más relevante, proporcionando información pronóstica y predictiva de respuesta al tratamiento, y además permite seleccionar a los pacientes que se puedan beneficiar de determinadas terapias en un acercamiento a lo que hoy se conoce como medicina de precisión, integrando información histológica, molecular y clínica de una forma individualizada⁽⁴⁾.

Aunque el cáncer de colon y de recto comparten muchas características, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) los considera entidades diferentes. Este planteamiento es asumido por numerosos autores que lo definen basándose en el diferente origen embriológico de las dos localizaciones⁽⁵⁾; mientras que el colon proximal surge del intestino medio, el colon distal y recto provienen del intestino posterior.

Los tumores de colon distal y recto parecen estar más influenciados por factores externos como la dieta, y más expuestos al efecto tóxico de las heces de una forma más concentrada y directa que en el colon proximal⁽⁶⁾. Además las neoplasias originadas en esta zona se suelen iniciar como pólipos adenomatosos, y suelen ser diagnosticadas habitualmente antes que las de colon proximal⁽⁷⁾.

Los tumores de colon proximal probablemente están más relacionados con alteraciones genéticas de tipo hereditario⁽⁵⁾, y una forma esporádica parece ser más importante en las lesiones que surgen de esta localización⁽⁷⁾.

1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER COLORRECTAL

1.1. INCIDENCIA

A nivel mundial, en el año 2018 han sido diagnosticados 1,8 millones de nuevos casos de CCR, correspondiente al 10% de todos los casos diagnosticados de cáncer⁽⁸⁾. El CCR es actualmente la tercera neoplasia más frecuente en hombres detrás del cáncer de pulmón y de próstata, y la segunda más frecuente en mujeres, tras la neoplasia de mama.

En la figura 1 se muestra la incidencia del CCR mundial según las diferentes áreas geográficas. En el mapa puede observarse una distribución muy variable de la incidencia, con rangos más elevados en Canadá, Europa y Australia/Nueva Zelanda, frente a las cifras menores en África y sur de Asia.

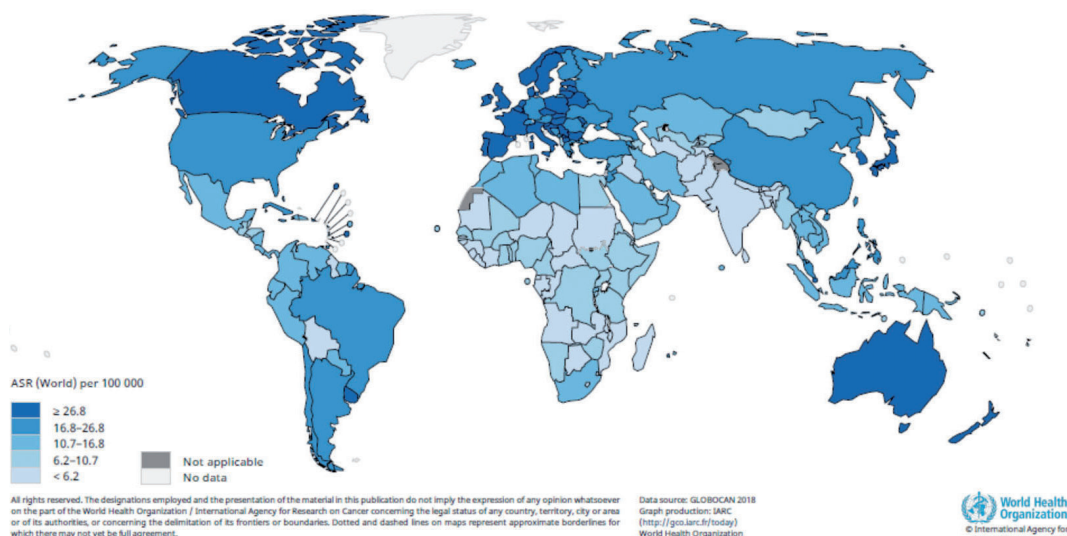


Figura 1. Distribución por países de la incidencia de CCR estandarizado por edad en el año 2018, para ambos sexos. *Extraído de World Health Organization. GLOBOCAN 2018.*

Cuando en este tipo de estudio se incluyen factores como la localización tumoral o el sexo, observamos que esa variabilidad en función de la zona geográfica se mantiene (Figura 2).

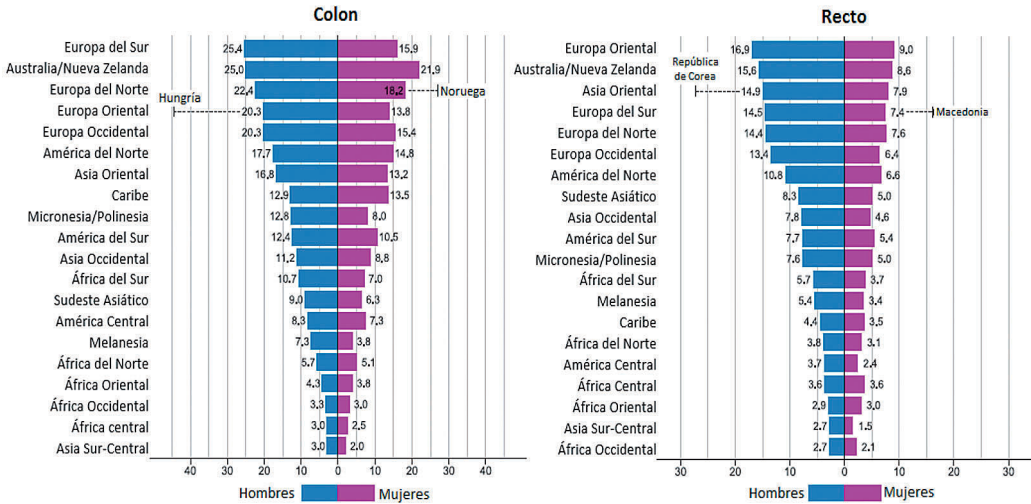


Figura 2. Tasas de incidencia de cáncer de colon y de recto en distintas regiones del mundo, desglosado según sexo. Año 2018. *Extraído de International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization (WHO). 2018*

Los rangos más altos de incidencia de cáncer de colon se han encontrado en zonas del sur de Europa, con tasas de 25,4 y 15,9 por cada 100.000 habitantes, y en Australia/Nueva Zelanda, con tasas de 25,0 y 21,9, para hombres y mujeres respectivamente, mientras que las tasas más bajas correspondieron a África Central con 3,0 y 2,5, y en Asia Sur-Central, con 3,0 y 2,0, para hombres y mujeres, respectivamente⁽⁶⁾.

La incidencia del cáncer de recto muestra una distribución similar a la del cáncer de colon, y los rangos más altos se han encontrado en Europa Oriental con tasas de 16,9 y 9,0 por cada 100.000 habitantes, y en Australia/Nueva Zelanda con tasas de 15,6 y 8,6, para hombres y mujeres, respectivamente; y los más bajos en la zona de Asia Sur-Central, con tasas de 2,7 y 1,5, y de África Occidental con 2,7 y 2,1, para hombres y mujeres, respectivamente⁽⁶⁾.

Globalmente se constatan diferencias de rangos de incidencia entre 6 y 8 veces mayores en zonas geográficas correspondientes a países desarrollados frente

a zonas que incluyen a países subdesarrollados. Cerca del 55% de todos los casos de CCR se producen en los países más desarrollados. Dado que en los países en vías de desarrollo, el rango de incidencia tiende a elevarse uniformemente con el incremento del nivel de ingresos⁽⁸⁾, se ha llegado a considerar la incidencia del CCR como un indicador de desarrollo económico. Estas diferencias entre zonas con más y menos desarrollo podrían deberse a la influencia de factores condicionados a ese desarrollo, como elementos ambientales, hábitos de vida y dieta, entre otros^(8,9).

En la Unión Europea, el CCR también ocupa el tercer lugar según incidencia por detrás del cáncer de próstata y el de mama⁽¹⁰⁾. La incidencia en el año 2018 ha sido de 500.000 nuevos casos de CCR, con una distribución de 56 y 35,6 (por 100.000 habitantes), en hombres y mujeres, respectivamente, con variaciones en las cifras de incidencia de hasta cinco veces entre países⁽¹⁰⁾.

En España se estima que ha habido 37.172 nuevos casos de CCR en el año 2018, correspondientes a una incidencia del 33,4 por 100.000 habitantes/año⁽¹¹⁾, posicionándose en la zona media-alta del entorno europeo. En los registros históricos se observa un incremento en la incidencia en España a partir de los años 90, muy superior a los países de nuestro entorno, más marcada en hombres que en mujeres, como refleja la figura 3^(9,10). Se ha propuesto que este hecho podría deberse a la exposición de la población a distintos factores de riesgo⁽¹²⁾.

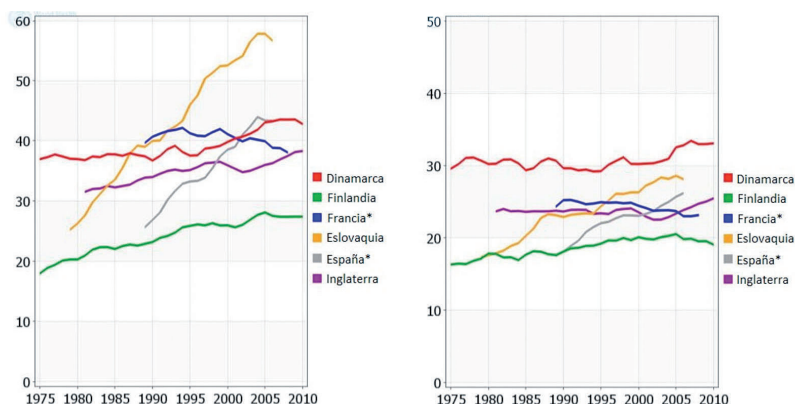


Figura 3. Evolución histórica de incidencia estimada, estandarizada por edad por 100.000 habitantes (eje de ordenadas), de casos de CCR en hombres (figura izquierda) y mujeres (figura derecha), en Europa, años 1975-2010. *Extraído de Regional data NORDCAN* (“<http://www.ancr.nu>” www.ancr.nu), *ECO* (eco.iarc.fr) y *England*: (“<http://www.ons.gov.uk>” www.ons.gov.uk).

1.2. MORTALIDAD

A nivel mundial, la mortalidad por CCR en el año 2018 fue de 861.663 muertes, correspondientes al 10% de las asociadas al cáncer. Según localización tumoral, hubo 551.269 muertes por cáncer de colon, y 310.394 por cáncer de recto⁽⁸⁾.

La mayor parte de las muertes por CCR ocurrieron en las regiones menos desarrolladas. Esto es atribuible en parte a la mayor dificultad de acceso al sistema sanitario y sus recursos, generada por el menor nivel socioeconómico de estos países⁽⁹⁾.

En la figura 4 se reproduce el mapa de tasas de mortalidad por CCR mundial según las diferentes regiones geográficas.

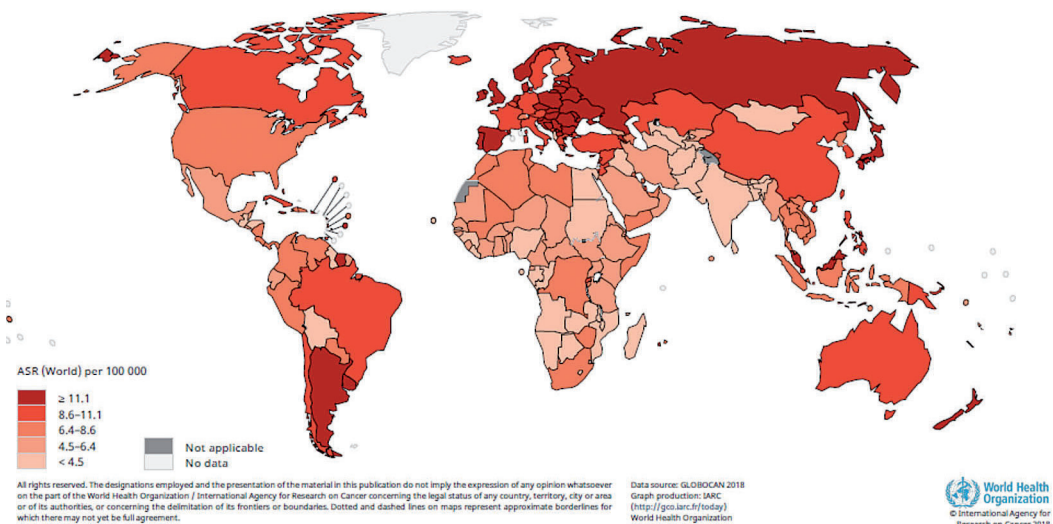


Figura 4. Distribución por países de la mortalidad por CCR estandarizado por edad en el año 2018, en ambos sexos. *Extraído de World Health Organization. GLOBOCAN 2018.*

El comportamiento de la mortalidad en relación con la incidencia en los últimos años permite establecer tres grupos. Por un lado, una tendencia creciente de ambas tasas, agrupa a países como China, Costa Rica, Brasil, o Rusia. Otro grupo muestra un aumento de la incidencia, pero con descenso de la mortalidad,

como Canadá, Reino Unido o Singapur. Por último, USA, Nueva Zelanda, Japón o Australia mostraron una tendencia decreciente en ambas tasas⁽⁹⁾.

En Europa hubo 243.000 muertes por CCR en el año 2018. Según sexo, se registraron 130.000 muertes entre hombres, y 113.000 entre mujeres, con unas tasas de mortalidad de 25,4 y 15,3 por 100.000 habitantes/año, respectivamente. La tasa varió de unos países a otros, con las más altas tasas registradas en Holanda, Eslovenia, Portugal, Noruega, Dinamarca, Hungría y Eslovaquia, en ambos sexos, y las más bajas en Finlandia con 17,1 y 10,7, Suiza con 16,1 y 10,2, y Albania con 6,8 y 4,5, en hombres y mujeres, respectivamente⁽¹⁰⁾.

En el año 2018 en nuestro país hubo 16.568 muertes por CCR, correspondiente a una tasa de 12,0 por 100.000 habitantes/año⁽⁹⁾.

El registro histórico de las últimas tres décadas, muestra una tendencia claramente ascendente en el caso de los hombres, y una tendencia a la estabilidad en las mujeres, como refleja la figura 5^(9,11).

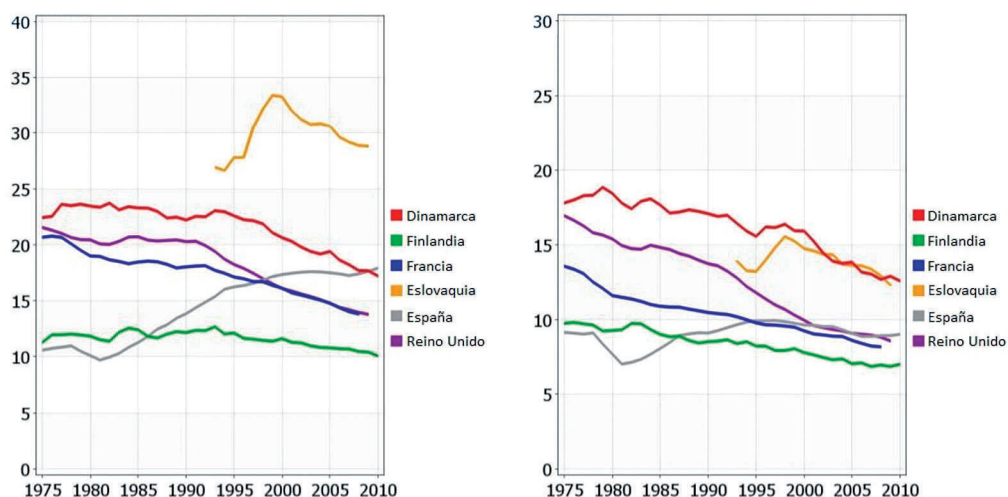


Figura 5. Tendencia de la mortalidad en Europa por CCR estandarizada por 100.000 habitantes (eje de ordenadas), hombres (izquierda) y mujeres (derecha), años 1975-2010. *Extraído de World Health Organization* ([“http://www.who.int/healthinfo/en/”](http://www.who.int/healthinfo/en/))

En los países más desarrollados del mundo, la tendencia de la mortalidad por CCR en los últimos 35 años es descendente en ambos sexos. Es posible que

se deba a un mejor manejo de la enfermedad, al incorporar medidas tanto preventivas como asistenciales. La implementación de técnicas de cribado precoz como la colonoscopia de control, sigmoidoscopia, el TAC o el test de sangre oculta en heces y la retirada de pólipos precancerosos, han aumentando la detección de enfermedad asintomática en países como USA, Japón o Israel, donde llevan implantadas desde los años noventa⁽⁹⁾. Por otro lado, la incorporación de nuevos fármacos y la mejora de las intervenciones quirúrgicas y de los medios técnicos, son elementos que se han sumado para favorecer una menor mortalidad.

Los datos configuran un escenario en el que el CCR aparece como un problema de salud de primer orden, que afecta de manera muy marcada a los países desarrollados y con nivel socioeconómico probablemente alto, por las condiciones ambientales y de hábitos que generan. Parece además que la incidencia y mortalidad pueden verse modificadas por medidas de prevención y de tratamiento⁽⁹⁾.

2. FACTORES DE RIESGO

La etiopatogenia del CCR, como la mayoría de los procesos tumorales, no responde a una única causa, sino que está influida por una serie de factores ambientales, hábitos de vida y factores genéticos, que interaccionan entre sí, y modifican la probabilidad de aparición del tumor⁽¹³⁾. Desde un punto de vista práctico estos factores suelen clasificarse en modificables o no modificables, con la visión de intervenir sobre aquellos que son susceptibles de ser evitados o modulados.

2.1. FACTORES NO MODIFICABLES

2.1.1. EDAD Y GÉNERO

La edad, de manera independiente a otros factores de riesgo, puede influir en la aparición del cáncer, aunque con diferencias según el tipo de tumor estudiado. En el caso del CCR la edad de aparición suele estar entre la quinta o sexta década de la vida, especialmente en los países occidentales.

Con ello, se trata de pacientes más jóvenes que aquellos que padecen un cáncer de vesícula, vejiga o próstata, y más mayores que los enfermos con cáncer testicular, cáncer de hueso o cerebral⁽¹⁴⁾.

El período de latencia de un cáncer es un elemento clave, determinante de la edad en que se manifiesta clínicamente. En el caso del CCR, este período oscila entre 10-20 años, y se atribuye a que el envejecimiento celular puede afectar a los mecanismos de renovación del ciclo celular y la apoptosis^(13,15). No obstante, en otras zonas del mundo como Siria, el CCR es diagnosticado en edades inferiores a los 40 años en más del 23% de la población, caso similar a lo sucedido en Iraq, Arabia Saudí, Sudán, Marruecos, Irán o Egipto, donde la proporción de casos aparecidos en jóvenes es excepcionalmente alta (36%). Estos datos podrían ser explicados por una predisposición genética asociada⁽¹⁵⁾.

También el género de las personas puede predisponer a la aparición de ciertos tipos de cáncer. No se conoce completamente la causa que pueda ex-

plicar las diferencias en las cifras de incidencia o mortalidad por CCR para cada sexo que hemos descrito anteriormente. Hay autores que piensan que estas diferencias pueden deberse no a una cuestión biológica sino a la suma de una serie de factores como los hábitos de vida, el uso de terapia hormonal sustitutiva, o el consumo de tóxicos como el tabaco o el alcohol^(16,17), comportamientos más frecuentes en un género que en otro⁽¹⁸⁾.

2.1.2. HERENCIA

Las alteraciones genéticas son un proceso esencial en la aparición del cáncer colorrectal, sin embargo solo un 5% de los casos de CCR presentan una etiología genética hereditaria bien conocida. Estos se conocen como CCR familiares e incluyen diversas patologías como son el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar, la neoplasia asociada a MUTYH y los síndromes con hamartomas⁽¹⁹⁾, que se describen con mayor profundidad en el apartado 2.1.2.A. Así pues, la mayoría de casos de CCR, hasta un 95%, no tienen una etiología genética heredada bien definida, y se denominan esporádicos. Sin embargo, a pesar de esta ausencia de asociación familiar clara, se piensa que hasta un 30% de los mismos están asociados a factores genéticos inherentes al propio individuo⁽¹⁹⁾. Las características de estos casos esporádicos se analizan en el apartado 2.1.2.B.

2.1.2.A. CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

1) Síndrome de Lynch (SL)

Es el CCR hereditario más frecuente, llegando a alcanzar el 3% global de todos los casos de CCR. Es de herencia autosómica dominante, causado por una mutación en uno de los cuatro genes reparadores de errores de copia (“mismatch repair”) (MMR), o en el gen EPCAM, el cual está situado en la zona previa al MSH2⁽²⁰⁾.

Los individuos con el SL tienen riesgo de desarrollar CCR a edades más tempranas (mediana 45 años) que la población general (mediana 71 años). La mayoría de los casos (70%), aparecen en la zona proximal a la flexura esplénica⁽²⁰⁾. Las mujeres portadoras de la mutación del SL presentan además un riesgo aumentado a lo largo de su vida de desarrollar cáncer de endometrio, y un riesgo de entre el 1 y el 38% de desarrollar cáncer de ovario⁽²¹⁾.

2) Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

La PAF tiene una frecuencia de aparición de 1 de cada 8.000-10.000 individuos, y supone menos del 1% de los casos de CCR⁽²²⁾. Se trata de un síndrome autosómico dominante y está causada por mutaciones en las líneas germinales del gen APC del cromosoma 5q. El gen APC es un gen supresor tumoral que actúa como gen barrera e inhibe el crecimiento celular regulando la señal de la vía Wnt. Este gen también juega un papel en la adhesión celular, estabilización del citoesqueleto y en el ciclo celular y la apoptosis⁽²³⁾.

La PAF se caracteriza por un número muy elevado de pólipos en colon y/o recto (entre 30-100) durante la adolescencia y sin un tratamiento adecuado, el curso de la enfermedad dará lugar a CCR en el 100% de los casos en la cuarta década de la vida. El 70-80% de los casos se localiza en la parte izquierda del colon. El fenotipo varía de acuerdo a la posición de la mutación, generando formas más o menos graves⁽²³⁾. Una forma más atenuada de la PAF está asociada a un retraso en la aparición de los adenomas colónicos y del CCR de unos 10-20 años⁽²⁴⁾.

3) Neoplasia asociada a MUTYH

Es un síndrome autosómico recesivo, que engloba menos del 1% de los casos de CCR. Las mutaciones en el gen *MUTYH* están asociadas a un riesgo elevado de padecer CCR. El gen *MUTYH* es el responsable de la codificación de la DNA glicosilasa adenina específica, enzima encargada de la retirada de las adeninas mal emparejadas. La mutación bialélica de este gen supone la persistencia de estas adeninas mal emparejadas⁽²⁵⁾.

Hay dos mutaciones en la población europea caucásica: *p.Tyr179Cys* y *p.Gly396Asp*, que suponen el 73% de las mutaciones *MUTYH* en esta población. Los homocigotos de la mutación *p.Tyr179Cys* están asociados con un fenotipo más grave, con un incremento importante del riesgo de CCR (3 veces mayor) y un diagnóstico de media más precoz (49,5 años VS 57,9 años) comparado con los homocigotos de la mutación *p.Gly396Asp*⁽²⁶⁾.

Desde el punto de vista clínico tiene una presentación similar a la PAF, pero con un número menor de pólipos, siendo los test genéticos la única forma de diferenciar ambos procesos⁽²⁷⁾. Debe sospecharse en casos de CCR de inicio en la juventud, y los pacientes portadores de la mutación tienen aproximadamente 93 veces más riesgo de desarrollar un CCR⁽²⁸⁾.

4) Síndromes con hamartomas

Los hamartomas son tumores benignos, originarios de tejidos que han sufrido un crecimiento desordenado. Dentro de este grupo de síndromes destacan dos entidades: síndrome de poliposis juvenil (SPJ), y síndrome de Peutz-Jeghers (SP)⁽²⁹⁾.

Síndrome de poliposis juvenil

Es una entidad con una incidencia de 1 de cada 15.000-50.000 habitantes y de herencia autosómica dominante. Está relacionado con diferentes mutaciones genéticas, entre ellas destacan la *SMAD4* o la *BMPR1A*, que aparecen en el 40-60% de los casos de SPJ. Alrededor del 20% de los portadores de la mutación *SMAD4* tienen asociado la telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH)⁽³⁰⁾.

La denominación de juvenil se refiere a que los pólipos se encuentran en los primeros estadios histológicos de malignidad, y para el diagnóstico se precisa el hallazgo de al menos tres pólipos juveniles, una historia familiar de poliposis juvenil, o bien la presencia de pólipos juveniles a lo largo de todo el tracto digestivo⁽²⁹⁾. Los principales síntomas clínicos son el sangrado rectal, la anemia y la obstrucción o el dolor abdominal entre los 4 y los 14 años. Los pacientes con SPJ

tienen un riesgo aumentado de CCR (39-68%), y de cáncer de intestino delgado, estómago y páncreas (21%).⁽²⁹⁾

Síndrome de Peutz-Jeghers

Es un síndrome con una incidencia de 1 de cada 50.000-200.000 habitantes, y de herencia autosómica dominante. Entre las distintas mutaciones asociadas a este síndrome destaca la mutación en el gen *STK11*, encontrada en más del 70% de los casos. Desde el punto de vista clínico puede cursar en la infancia con pigmentación mucocutánea, y/o obstrucción o sangrado intestinal. Los pólipos hamartomatosos se localizan a lo largo del tracto gastrointestinal, sobre todo en el yeyuno, y de forma excepcional en la vejiga o el tracto respiratorio⁽²⁹⁾. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de CCR (39%), cáncer de mama (45%), de páncreas (11%), de estómago (29%), ginecológico (18%) y de tumor de células de Sertoli testicular^(29,30).

2.1.2.B. CÁNCER COLORRECTAL ESPORÁDICO

El CCR de tipo esporádico es por definición aquel cáncer que surge del tejido colorrectal sin que haya intervenido en su génesis una alteración genética en la división de sus células germinales, o estuviera relacionado con historia familiar de CCR o enfermedad inflamatoria intestinal⁽³¹⁾.

Es con gran diferencia la forma más frecuente: en 2018, de los 1,8 millones de casos de CCR diagnosticados en el mundo⁽⁸⁾, aproximadamente el 95% correspondían al tipo esporádico.

En el diagnóstico de los casos de CCR ha tenido en los últimos años una gran importancia el estudio molecular⁽⁴⁾, que ha permitido un mejor conocimiento de la patología mediante el estudio anatomopatológico de las muestras. Ello ha conducido a establecer una mejor clasificación de los pacientes que facilite un mejor abordaje terapéutico^(4,31,32).

Siguiendo el primer modelo de Vogelstein⁽³³⁾, actualmente se considera el CCR esporádico como una entidad heterogénea que se produce como conse-

cuencia de la acumulación secuencial de procesos genéticos y epigenéticos, que incluyen la pérdida de función de ciertos genes supresores tumorales, o bien la adquisición de funciones por parte de otros oncogenes^(31,33). El CCR esporádico se desarrolla principalmente por 3 vías moleculares: **la inestabilidad cromosómica** (CIN), **la inestabilidad de los microsatélites** (MSI) **y el fenotipo metilador** (CIMP)⁽³¹⁾.

Esta clasificación refleja una evolución biológica específica en el tiempo del desarrollo de los tumores, según la alteración molecular presentada, permitiendo hacer una estimación evolutiva en cada caso⁽³²⁾ (Figura 6).

a) Inestabilidad cromosómica (CIN)

El mecanismo CIN ocurre en el 65-70% de los casos de CCR esporádico. Consiste en ganancias o pérdidas cromosomales y rearrreglos estructurales que promueven la carcinogénesis, bien a través de la pérdida de genes supresores tumorales, o bien por el aumento en el número de copias de protooncogenes. La vía CIN ha sido propuesta como marcador predictivo en pacientes en etapas medias y avanzadas de la patogénesis^(31,32).

b) Inestabilidad de los microsatélites (MSI)

Este evento se observa en aproximadamente el 15-20% de los casos de CCR esporádicos, y es causado por la incapacidad de la célula neoplásica de corregir deleciones o inserciones en regiones repetitivas del ADN por el complejo de reparación "*mismatch repair*" (MMR). Los defectos del complejo MMR se deben a mutaciones o deleciones en los genes que lo conforman o la hipermetilación en la región promotora del gen MLH1. Esta alteración molecular se asocia a mayor supervivencia^(31,32).

c) Fenotipo metilador (CIMP)

Esta alteración se presenta en el 15-20% de los CCR esporádicos y se caracteriza por una amplia hipermetilación de los islotes CpG en los promotores de genes supresores tumorales, provocando la inactivación de los mismos. Esta alteración molecular está asociada a mal pronóstico^(31,32).

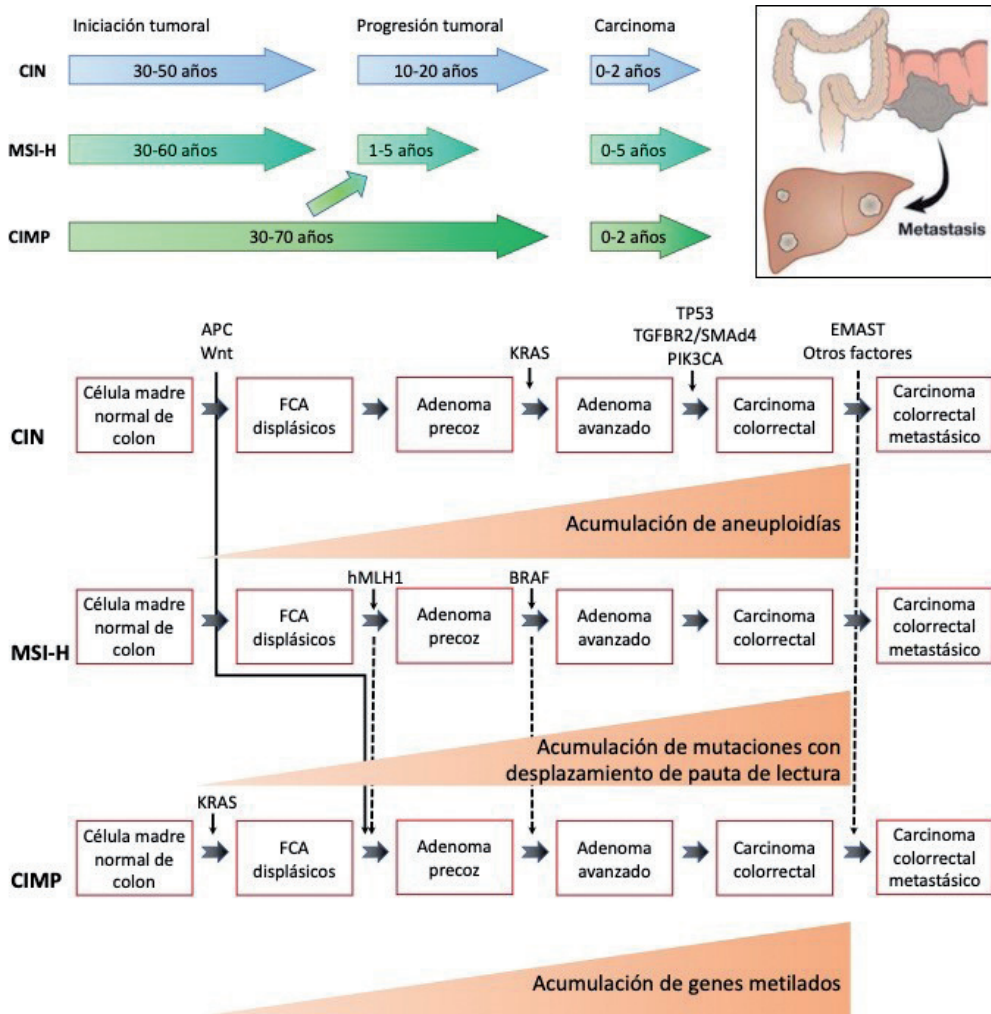


Figura 6. Línea del tiempo de la patogénesis del CCR y las características de las vías moleculares. (A) La línea temporal está basada en el promedio de edad del CCR para cada tipo. La tumorigénesis puede surgir dentro del tumor (desarrollo de un adenoma), en la progresión tumoral que culmina en neoplasia (carcinoma), o puede aparecer como metástasis. Los tumores MSI-H son conocidos por tener un corto período de progresión.

(B) Cada vía tiene sus características de paso de estado normal a cáncer y metástasis potencial, con histología variante. La señal Wnt actúa como portera (bloqueante) para las tres vías. La vía CIMP contribuye a la vía MSI-H (por hipermetilación del *hMLH1*) y a la vía CIN. La EMAST (Alteraciones de microsatélites elevadas con repetición de tetranucleótidos seleccionados) puede modular las tres vías.

Extraído de Carethers and col. *Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer Gastroenterology*. 2015 October;149(5):1177-1190.

Debido a la heterogeneidad y complejidad de los tumores colorrectales un grupo de expertos constituyó en 2015 un consorcio denominado “The Colorectal Cancer Subtyping Consortium” (CRCSC)⁽³⁴⁾, con el objetivo de definir mejor el perfil molecular del CCR y alcanzar una mejor comprensión de los mecanismos que determinan el comportamiento clínico de los diferentes tumores, tratando de identificar biomarcadores que proporcionen información pronóstica precoz, y confeccionar un tratamiento personalizado a los pacientes^(34,35). Partiendo de 6 sistemas de clasificación independientes, el grupo acordó por consenso definir 4 subtipos moleculares.

Estos 4 subtipos, se definen como CMS de 1 a 4, según sus características clínico-patológicas, vías moleculares implicadas y estado mutacional de los genes KRAS, BRAF y PI3KCA⁽³⁴⁾, como se describe en la tabla 1.

Este sistema de clasificación es robusto y aporta una clara interpretación biológica al CCR. Su aplicación muestra una distribución a nivel mundial de los cuatro subtipos del 14%, 37%, 13% y 23%, respectivamente, aunque existen tipos mixtos o de clasificación incierta^(34,35). Pasamos a describirlos a continuación:

CMS1 MSI Immune	CMS2 Canónico	CMS3 Metabólico	CMS4 Mesenquimal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP alto , hipermutación	SCNA alto	mezcla MSI, SCNA bajo y CIMP bajo	SCNA alto
mutaciones BRAF		mutaciones KRAS	
infiltración inmune y activación	activación WNT y MYC	desregulación metabólica	infiltración estromal, activación TGFβ, angiogénesis
peor supervivencia tras recaída			empeoramiento del tiempo sin recaídas y supervivencia global

Tabla 1. Propuesta taxonómica del cáncer colorrectal reflejando las diferencias biológicas en los subtipos moleculares basados en la expresión de los genes.

Extraído de Guinney et al. *The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer*. *Nat Med* 2015. *November*;21:1350-1356.

1. CMS1 o inmune: Incluye a los tumores con MSI alta y CIMP alto. Como lesión precursora, se ha descrito a los pólipos sésiles aserrados. Estos tumores presentan una alta respuesta de infiltrado intratumoral, lo cual confiere a estos pacientes un buen pronóstico en el primer diagnóstico debido a la presencia de linfocitos T citotóxicos CD8+⁽³⁵⁾, aunque peor supervivencia tras recaídas.

2. CMS2 o canónico: Incluye a los tumores con CIN alta, MSS (estabilidad de microsatélites)/MSI baja y CIMP baja/0. Se originan a partir de adenomas tubulares, cuya progresión adenoma-carcinoma es iniciada por el gen supresor de tumores APC con una alta actividad en la vía de señalización intracelular Wnt/MYC. Estas neoplasias se asocian a mutaciones en oncogenes como KRAS y PI3KCA, y poseen como característica clínica una mejor respuesta a terapias asociadas a la vía CIN alta. Se ha descrito una mayor supervivencia después de la recurrencia que en los otros subtipos⁽³⁵⁾.

3. CMS3 o metabólico: Incluye a aquellos tumores con mezcla de las vías MSI, CIMP y CIN baja o estables. Este subgrupo exhibe la mayor tasa de mutación activante en el oncogen KRAS, indicando que estos pacientes tendrán una baja respuesta al tratamiento con cetuximab o panitumumab. Además este subtipo corresponde a tumores epiteliales de pronóstico intermedio y cuya lesión precursora aún no se ha determinado⁽³⁵⁾.

4. CMS4 o mesenquimal: Se incluyen los tumores que presentan CIMP alta y MSS/MSI baja. Estos provienen de pólipos sésiles aserrados, pero presentan sobreexpresión de señales asociadas a la activación del factor de crecimiento transformante (TGF- β), que desencadena señales intracelulares asociadas a la transición epitelio-mesénquima.

El peor pronóstico de este último grupo, respecto del tiempo sin recaídas y de la supervivencia global, podría explicarse además de por la activación del TGF- β , por el remodelamiento de la matriz, la angiogénesis, la invasión estromal y por un alto estado de metilación de los genes supresores tumorales que lo caracteriza⁽³⁵⁾.

2.1.3. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La enfermedad inflamatoria intestinal tiene dos formas de presentación, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC).

La CU se caracteriza por provocar daño al ADN celular con inestabilidad de microsátélites a nivel de la mucosa del colon, principalmente afectando al recto y extendiéndose proximalmente⁽³⁶⁾. Se presenta típicamente como un trastorno recidivante, marcado por brotes de diarrea mucosa con sangre, que a veces persiste meses, y en otras ocasiones recurre después de un período asintomático de meses a años⁽³⁶⁾.

La EC cursa con afectación segmentaria del colon respetando segmentos de colon intermedios, dando aspecto de la mucosa “en empedrado”. También cursa en brotes, y puede presentar fisuras, fístulas y abscesos⁽³⁷⁾.

Los pacientes con CU, tras repetidas recidivas y remisiones de la enfermedad pueden sufrir displasia epitelial, y eventualmente evolucionar a cáncer invasivo⁽³⁸⁾. Además, una afectación persistente de todo el trayecto del colon durante más de 10 años predispone también al cáncer, y el riesgo de padecer una neoplasia es 20-30 veces más alto en estos pacientes que en la población de control⁽³⁹⁾.

Los enfermos con EC que han requerido resección quirúrgica del colon previamente, tienen un riesgo más alto de desarrollar displasia o adenocarcinoma, especialmente en los casos diagnosticados a partir de los 45 años en adelante, también en aquellos con un período largo de evolución de la enfermedad, o bien cuando la afectación del colon es muy extensa⁽³⁷⁾, o se haya demostrado endoscópica o histológicamente colitis grave, y cuando se asocie colangitis esclerosante primaria⁽⁴⁰⁾.

En estas situaciones se recomienda realizar colonoscopias periódicas de vigilancia, incluso cuando hayan sido sometidos a resecciones de colon, pues se ha demostrado que el riesgo de presentar lesiones malignas en colonoscopias posteriores está aumentado^(37,40,41).

2.2. FACTORES MODIFICABLES

El World Cancer Research Fund Internacional (WCRF) es una organización sin ánimo de lucro, que lidera un grupo de trabajo a nivel mundial, cuyo objetivo es desarrollar una visión global acerca de la prevención del cáncer a través de

la dieta, el peso y la actividad física⁽⁴²⁾. Entre las actividades que realiza está la dirección y coordinación del *Continuous Update Project (CUP)*, un análisis global sobre la prevención y supervivencia del cáncer llevada a cabo por expertos a nivel mundial, mediante la revisión sistemática de los estudios publicados, con la finalidad de evaluar e interpretar la evidencia científica disponible, y extraer conclusiones que permitan la emisión actualizada de recomendaciones para la prevención del cáncer. En el año 2017 el CUP analizó los factores protectores y de riesgo modificables del CCR cuyo resumen se muestra en la tabla 2. Estos y algunos otros se exponen a continuación:

2017	DIETA, NUTRICIÓN, ACTIVIDAD FÍSICA Y CÁNCER COLORECTAL 2017		
		RIESGO DISMINUIDO	RIESGO AUMENTADO
Fuerte evidencia	Convincente	Actividad física ^{1,2}	Carne procesada ³ Bebidas alcohólicas ⁴ Sobrepeso ⁵ Altura elevada ⁶
	Probable	Cereales integrales Alimentos con fibra ⁷ Productos lácteos ⁸ Suplementos de calcio ⁹	Carne roja ¹⁰
Evidencia limitada	Limitada - sugestiva	Alimentos con vitamina C ¹¹ Pescado Vitamina D ¹² Suplementos multivitamínicos ¹³	Bajo consumo de vegetales ¹⁴ no almidonados Bajo consumo de fruta ¹⁴ Alimentos ricos en ¹⁵ hierro
	Limitada - no concluyente	Cereales (en grano) y sus productos; patatas; grasas animales; aves; mariscos y otros pescados; compuestos con ácidos grasos; colesterol; ácidos grasos n-3 de pescado; legumbres; ajo; fuentes de calcio diferentes de productos lácteos; alimentos con azúcares añadidos, azúcar (sacarosa); café; té; cafeína; carbohidratos; grasas totales; almidón; carga glucémica; índice glucémico; ácido fólico; vitamina A; vitamina B6; vitamina E; selenio; alimentos bajos en grasas; metionina; beta-caroteno; alfa-caroteno; licopeno; retinol; ingesta energética; frecuencia de comidas; patrón dietético	

Tabla 2. Dieta, nutrición, actividad física y cáncer colorectal. Colorectal Cancer Report 2017.
Extraído de World American Cancer Institute for Research Fund Cancer Research.

2.2.1. ALTURA ALCANZADA DE ADULTO

Se ha relacionado directamente el incremento de la altura de adulto en 5 centímetros, con un incremento del riesgo de CCR entre un 5% y 7%⁽⁴³⁾.

Parece claro que la altura per se no es un factor causal de la aparición de esta neoplasia, pero si es posible que lo sean factores que se asocian con una mayor altura de adulto, como la adecuada nutrición a edades tempranas de la vida, la alteración en los perfiles hormonales o la edad a la que se produce la maduración sexual⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

2.2.2. SOBREPESO Y GRASA ABDOMINAL

Hay evidencias científicas de calidad sobre la relación del sobrepeso y la grasa abdominal como factores favorecedores del CCR⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾, habiéndose encontrado diferencias en relación al sexo, a la población donde se ha llevado a cabo el estudio y a la localización anatómica del cáncer⁽⁴⁷⁾,

La relación con el sobrepeso quedó demostrada en un pool de análisis de 8 estudios japoneses sobre índice de masa corporal (IMC) y riesgo de CCR, que mostró un incremento significativo del riesgo con un aumento de 1kg/m² en hombres [RR: 1,03 (IC 95%:1,02-1,04)] y en mujeres [RR: 1,07 (IC 95%:1,05-1,08)], respectivamente⁽⁵⁰⁾. En la misma línea un metaanálisis reportó una asociación positiva al comparar la obesidad frente a IMC normal [RR: 1,33 (IC 95%:1,25-1,42)]⁽⁵¹⁾. Respecto de la grasa abdominal, la asociación con el CCR fue descrita en un metaanálisis de 8 estudios sobre la relación entre la circunferencia abdominal y el riesgo de CCR, que mostró un incremento de riesgo significativo del 2% por el aumento de 10 centímetros de circunferencia abdominal [RR: 1,02 (IC 95%:1,01-1,03)]⁽⁴²⁾.

La grasa corporal afecta a los niveles circulantes hormonales, como los de la insulina, los factores de crecimiento Insulin-like (IGF), y los estrógenos, creando un ambiente que favorece el crecimiento celular y reduce la apoptosis^(51,52). Además la grasa corporal estimula la respuesta inflamatoria del organismo, lo cual puede contribuir al inicio y progresión de varios tipos de neoplasias⁽⁵³⁾. Los adipocitos y

preadipocitos pueden promover la proliferación de células cancerígenas por medio de adipocinas como la adiponectina o la leptina. La adiponectina es secretada principalmente por el tejido adiposo visceral, y se comporta como agente sensibilizante insulínico y como regulador negativo de la angiogénesis, de hecho su concentración en plasma se ha asociado con riesgo de CCR en algún ensayo clínico⁽⁵³⁾. La leptina también favorece el crecimiento anómalo en vivo y en vitro de las células, inhibiendo la apoptosis y favoreciendo la mitogénesis, la angiogénesis y la inflamación en varios sistemas celulares⁽⁵¹⁾. La grasa abdominal o central también tiene atribuidos efectos biológicos y hormonales en personas con sobrepeso y obesidad, como el incremento de estrógenos circulantes y el descenso de la sensibilidad a la insulina, independientemente de la grasa corporal total^(51,52).

2.2.3. ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física (AF) ha sido relacionada con efectos beneficiosos sobre la aparición del CCR de acuerdo con las evidencias de estudios prospectivos presentados en el Colorectal Cancer Report 2017⁽⁴²⁾, que mostraron una relación inversa entre el nivel de actividad física y el riesgo de CCR ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾, aunque el efecto fue más marcado, y con significación estadística solo para el cáncer de colon, no siendo así para el cáncer de recto⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. En este panel de expertos se presentó un análisis de 12 estudios, que comparó los niveles más altos con los más bajos de actividad física, y mostró un 20% de descenso de riesgo de cáncer de colon [RR 0,80 (IC 95% (0,72-0,88)], para los niveles más altos⁽⁴²⁾.

La dificultad aparecida a la hora de analizar trabajos sobre AF, debido a que la medida de la AF variaba de unos a otros (en unos se expresaba globalmente en forma de AF total ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾, en otros se analizaba por separado^(56,60), o bien expresando solo la actividad física recreacional⁽⁶¹⁾), con lo cual resultaba complejo el análisis conjunto de estudios, llevó a la aparición de una unidad de medida universal, el MET (Metabolic equivalent value), unidad o equivalente metabólico, que permitía homogenizar los resultados, aunque cada trabajo especificase el tipo de gasto energético según diferentes actividades desarrolladas (caminar, running, etc).

La actividad física tiene también otras posibles vías de acción, como su efecto sobre la grasa corporal, el descenso de la inflamación, y la reducción de los niveles de insulina, y la resistencia a la misma^(62,63), así como la estimulación de la digestión y la reducción del tiempo de tránsito intestinal⁽⁶⁴⁾, aunque los datos que soportan este mecanismo en humanos son limitados.

2.2.4. FÁRMACOS

Existen evidencias de que la aspirina y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) gracias a sus efectos sobre las prostaglandinas, pueden actuar sobre la carcinogénesis tumoral. El primer estudio de tipo casos y controles poblacional sobre la asociación del uso de aspirina y su relación con el CCR, mostró una reducción del riesgo relativo de 0,53% de CCR entre los usuarios habituales de aspirina comparado con los no usuarios⁽⁶⁵⁾.

Los AINE's previenen la aparición del CCR principalmente inhibiendo la ciclo-oxigenasa tipo 2(COX-2)⁽⁶⁶⁾, que es una enzima expresada en múltiples tejidos, e interviene en la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas. Así se demostró en un estudio sobre pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF), un grupo recibió 400 mg de celecoxib dos veces al día frente a otro que recibió placebo, observándose una reducción en el número de pólipos colorrectales del 28% en el grupo celecoxib frente a la reducción del 4,5% en el grupo placebo⁽⁶⁷⁾. En otro ensayo clínico con 2.500 pacientes con historia previa de adenoma colorrectal, un grupo recibió 25 mg diarios de rofecoxib frente a otro que recibió placebo, durante 3 años, obteniéndose un 24% de reducción de recurrencia de adenomas en el grupo de tratamiento⁽⁶⁸⁾.

La expresión de la COX-2 está elevada un 90% en el cáncer de colon esporádico, y un 40% en los adenomas, pero no lo está en la mucosa de colon normal⁽⁶⁹⁾. Los modelos animales, sugieren que la COX-2 puede jugar un papel en el crecimiento y desarrollo de los cánceres colorrectales, por su efecto en la apoptosis, migración celular, adhesión, invasión y angiogénesis^(66,69,70).

Dentro de los inhibidores de la COX-2, el celecoxib está indicado en la reducción de pólipos adenomatosos, en pacientes diagnosticados de PAF. Según

algunos autores, también otros AINE's, administrados a altas dosis y durante un tiempo prolongado, podrían proteger del cáncer colorrectal y los adenomas.^(70,71)

Respecto a otros fármacos, estudios recientes postulan que los suplementos de glucosamina y condroitín sulfato podrían también reducir el riesgo de CCR^(72,73). Estos compuestos son usados habitualmente en la artrosis, debido a su efecto inmunomodulador, que reduce la traslocación del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), el cual interviene en la respuesta inmune innata y adaptativa, y en la regulación del ciclo celular⁽⁷⁴⁾. Sin embargo, otros autores atribuyen el efecto protector al uso concomitante de AINE's, y no a la presencia de estos suplementos.⁽⁷⁵⁾

2.2.5. BEBIDAS ALCOHÓLICAS

El alcohol de bebidas alcohólicas, con un consumo superior a 30 g de etanol al día, se considera una causa convincente de CCR⁽⁴²⁾. Esta relación pudo comprobarse en un análisis de 8 estudios de cohortes que comparó a personas consumidoras con no consumidoras, y donde se presentó un riesgo relativo de 1,16 (IC 95%: 0,99-1,36) para personas que consumieron entre 30-45 gramos de etanol al día, y un riesgo relativo de 1,41 (IC 95%:1,16-1,72) para las que consumieron 45 gramos al día o más⁽¹⁷⁾. En otra cohorte japonesa, hubo un seguimiento de hombres exconsumidores o consumidores habituales, y se observó 2 veces más riesgo de desarrollar un cáncer de colon en los ex consumidores comparado con los no consumidores [RR: 2,01 (IC 95%:1,09-3,68)] y un riesgo también mayor para los consumidores habituales [RR: 1,97 (IC 95%:1,28-3,03)]⁽⁷⁶⁾.

El efecto del alcohol parece presentar diferencias entre sexos, con un cierto impacto mayor sobre los varones, posiblemente relacionado con diferentes circunstancias, como un mayor número de grandes consumidores de alcohol en varones que en mujeres⁽⁷⁷⁾, diferentes preferencias por el tipo de bebidas, así como diferencias relacionadas con ciertas hormonas en el metabolismo del alcohol, o diferente susceptibilidad dosis-respuesta^(16,78).

La asociación del alcohol con el CCR⁽¹⁶⁾, se debe a la producción de prostaglandinas, peroxidación de lípidos y generación de radicales libres de oxígeno.

no, todos ellos relacionados con la carcinogénesis⁽⁷⁹⁾. Por otro lado, algunos metabolitos reactivos del alcohol como el acetaldehído pueden ser carcinogénicos^(80,76), y además los grandes consumidores de alcohol suelen tener dietas bajas en nutrientes esenciales favoreciendo su susceptibilidad a la carcinogénesis⁽⁷⁷⁾.

La asociación del alcohol con el tabaco puede incrementar los efectos nocivos en relación al CCR; el tabaco es capaz de inducir mutaciones específicas en el ADN, cuya reparación es menos eficiente en presencia de alcohol, y por otro lado el alcohol puede comportarse como solvente, aumentando la penetración de otras moléculas carcinógenas en las células mucosas^(17,76,81).

2.2.6. DIETA Y NUTRIENTES

La relación de los alimentos con la aparición del CCR, tanto de forma individual como combinada (dieta), así como los diferentes mecanismos biológicos implicados ha sido objeto de múltiples estudios⁽⁸²⁻⁸⁹⁾ (Figura 7). En los diferentes apartados a continuación se desarrollan estos procesos:

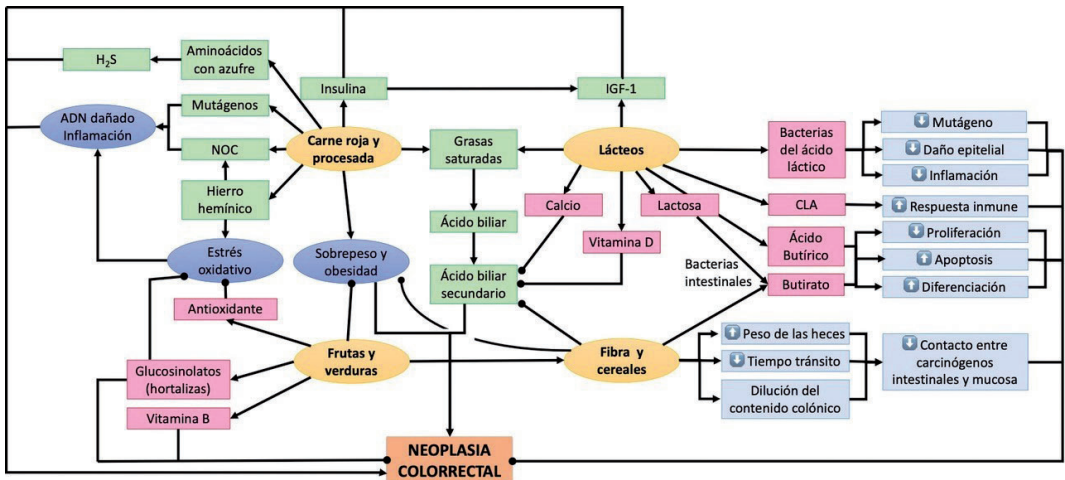


Figura 7. Mecanismos biológicos que relacionan los alimentos con el CCR. *Extraído de Song M, et al. Nutrients, Foods and Colorectal Cancer Prevention*⁽⁸²⁾.

2.2.6.A. CARNE ROJA Y PROCESADA

El grupo de expertos del Colorectal Cancer Report consideró la relación de la carne roja y procesada con el CCR como probable y convincente, respectivamente⁽⁴²⁾. Diferentes estudios avalan este criterio, como en un estudio de cohortes prospectivo desarrollado en USA, sobre el consumo de carne roja y procesada, y riesgo de CCR, que comparó los más altos y más bajos quintiles de ingesta, y obtuvo un riesgo aumentado de 1,24 (IC 95%: 1,09-1,42) para la carne roja, y de 1,16 (IC 95%:1,01-1,32) para la carne procesada. El riesgo según localización fue mayor para el cáncer de recto que para el de colon⁽⁸³⁾. De igual forma en un estudio de cohortes sobre ingesta de carne procesada, se observó un 20% de mayor riesgo de CCR para los más altos quintiles de ingesta comparado con los más bajos [HR:1,20 (IC 95%: 1,09-1,32)]⁽⁹⁰⁾, coincidiendo con otro estudio de cohortes japonés sobre la dieta occidental, que observó que un alto consumo de carne procesada aumentó el riesgo de cáncer de colon en comparación con un bajo consumo [RR:1,98 (IC 95%:1,24-3,16)]⁽⁹¹⁾.

Hay varios mecanismos conocidos compartidos por ambos tipos de carne, que pueden explicar la asociación entre el consumo de carne roja y procesada y el CCR^(83,90): La carne roja contiene grupo hemo, el cual promueve la formación de compuestos N-nitrosos potencialmente carcinógenos y de formas alcalinas citotóxicas de preoxidación de la grasa. Además, la carne roja cocinada a altas temperaturas produce aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos, que pueden causar cáncer de colon en personas con predisposición genética⁽⁸³⁾.

2.2.6.B. PESCADO

La evidencia actual sobre la ingesta de pescado y el descenso de riesgo de CCR es limitada⁽⁴²⁾. En un análisis se reportó asociación inversa pero no significativa para la ingesta de pescado blanco [RR:0,92 (IC 95%:0,70-1,21)] y para la ingesta de aceite de pescado [RR:0,89 (IC 95%:0,70-1,13)]⁽⁹²⁾. Por otro lado, en un metaanálisis sobre estudios de cohortes, la ingesta de pescado presentó

asociación inversa con el riesgo de CCR [RR:0,93 (IC 95%:0,87-0,99)], con el cáncer de colon [RR:0,95 (IC 95%:0,91-0,98)] y con el cáncer de recto [RR:0,85 (IC 95%:0,75-0,95)]⁽⁹³⁾.

Como posibles mecanismos, se plantea que los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA's) de cadena larga, encontrados en el pescado protejan contra el cáncer mediante la reducción de la síntesis de eicosanoides que actúan en la inflamación e inhiben directamente la COX-2, también implicada en la carcinogénesis⁽⁹⁴⁾. También se ha propuesto el beneficio atribuible al alto contenido en selenio o vitamina D.

2.2.6.C. LECHE Y DERIVADOS

Los análisis que estudiaron la asociación de la ingesta de leche y el CCR mostraron en su conjunto, un descenso global del riesgo. En uno de ellos, un análisis de 10 estudios de cohortes, se compararon las categorías de mayor ingesta con las de menor ingesta de leche, y se obtuvo un RR de 0,94 (IC 95%: 0,86-1,02) para ingestas entre 70-174 g/día, un RR de 0,88 (IC 95%: 0,81-0,96) para ingestas de 175-249 g/día y un RR de 0,85 (IC 95%:0,78-0,94) para ingestas superiores a 250 g/día. El estudio obtuvo asociación inversa pero limitada al cáncer de colon distal y recto⁽⁸⁴⁾.

En un metaanálisis que comparó las más altas con las más bajas ingestas, se obtuvo una reducción media del 10% de riesgo de cáncer de colon y de CCR, [RR 0,90 (IC 95%: 0,83-0,97)]; en este caso la ingesta no estuvo asociada con el riesgo de cáncer rectal⁽⁸⁵⁾.

Se estima que una parte de este efecto protector es atribuible al calcio contenido en la leche, el cual retrasa la proliferación celular, promueve la diferenciación y la apoptosis en células colorrectales normales y tumorales⁽⁹⁵⁾.

La leche incluye otros constituyentes bioactivos, que pueden influir en la etiopatogenia del cáncer independientemente del efecto del calcio, como el ácido butírico (AB) o el ácido linoleico conjugado (ALC). El AB es un ácido graso poliinsaturado de cadena corta (PUFA), que puede proteger contra el CCR posiblemente por medio de diversos efectos en funciones celulares. El

ALC tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras⁽⁸²⁾. Los suplementos de ALC demostraron inhibir la carcinogénesis colorrectal en modelos animales. En un estudio en Suecia se reportó que el ALC contenido en la leche se asoció con más bajo riesgo de CCR y aportó una relación inversa entre el consumo de alimentos ricos en grasas y la incidencia de CCR. Sin embargo, la asociación entre el queso y el CCR no está aclarada y la evidencia entorno a su causalidad es limitada⁽⁹⁶⁾.

2.2.6.D. DIETA RICA EN FIBRA

Dada la plausibilidad biológica y los datos de estudios observacionales que han sido juzgados por el panel de expertos del Colorectal Cancer Report⁽⁴²⁾, se concluyó que el papel protector de la dieta rica en fibra contra el CCR es probable.

No obstante hubo ciertas discrepancias, pues se observaron diferencias en los resultados de estudios poblacionales según la definición utilizada de fibra, el tiempo de seguimiento y la localización del tumor. Sobre este último aspecto, los resultados sugirieron en el caso del cáncer de colon (especialmente en el colon distal), una más fuerte asociación con la dieta rica en fibra que en el caso del cáncer de recto⁽⁹⁷⁾, aunque excepcionalmente algún artículo presentó un resultado contrario⁽⁹⁸⁾.

También la estrecha relación de la dieta rica en fibra con otros hábitos saludables puede actuar como factor de confusión en la relación fibra-CCR. De hecho, el ajuste por factores como estilo de vida, dieta (entre otros elementos ingesta de ácido fólico y carne roja o procesada) y actividad física, atenuó sustancialmente la asociación inversa entre fibra y CCR en un estudio que comparó los más altos con los más bajos quintiles de ingesta de fibra diaria, y no obtuvo asociación estadísticamente significativa [RR:0,94 (IC 95%:0,86-1,03)]⁽⁹⁹⁾. Por otro lado, la fuente de fibra varía enormemente, con los cereales como la fuente principal en las cohortes europeas, y frutas y verduras en las cohortes americanas. También la variabilidad en el consumo de fibra en estas poblaciones puede influir notablemente, y llevar a resultados globales en ocasiones inconsistentes^(98,99), y

en otras a alcanzar una asociación inversa^(86,87,97,100), con descenso del riesgo de CCR [HR:0,87 (IC 95%: 0,79-0,96)] por cada incremento de 10 gramos de fibra al día⁽⁸⁶⁾, o bien al comparar las más altas y más bajas ingestas de fibra [OR:0,66 (IC 95%: 0,45-0,96)]⁽⁸⁷⁾.

También contribuye a la confusión la medida de la ingesta, pues unas veces es evaluada por recuento de comida diaria y otras por cuestionario de frecuencia de alimentos. Hay además diferencias en la evaluación de la franja temporal y en la fuente de información⁽⁸⁷⁾.

En 1970, Burkitt hipotetizó que la dieta rica en fibra protegía contra el CCR, proponiendo como mecanismo unas reducidas concentraciones de carcinógenos intestinales debido a un incremento en la masa fecal y a un descenso en el tiempo de tránsito y fermentación bacteriana resistente a ácidos grasos poliinsaturados (PUFA's) de cadena corta⁽¹⁰¹⁾. El butirato es el principal PUFA producido por la fermentación colónica, y es la fuente energética preferida por los colonocitos. Además puede aumentar la apoptosis e inhibir la proliferación de células cancerígenas. En general, los PUFA's tienen efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, ejerciendo su influencia sobre el aparato digestivo específicamente y sobre el organismo de forma global.

2.2.6.E. GRANOS INTEGRALES

Los expertos del CUP han determinado que la relación entre el consumo de granos integrales y el descenso del riesgo de CCR es consistente⁽⁴²⁾.

En los resultados del metaanálisis dosis-respuesta elaborado por estos expertos, mostraron un 17% de descenso del riesgo por cada 90 gramos de ingesta de granos integrales [RR:0,83; (IC 95%:0,78-0,89)]. Cuando se estratificó por localización, esta asociación inversa mantuvo la significación estadística únicamente para el cáncer de colon.

No obstante, la ausencia de medidas estandarizadas para los granos de cereales o los productos que los contienen, genera cierta incertidumbre a la hora de interpretar los resultados.

La hipótesis más aceptada propone que los granos integrales como fuente de fibra, pueden reducir el riesgo de CCR por medio de la microbiota intestinal que sintetiza los PUFA's, reduciendo el tiempo de tránsito o previniendo la resistencia a la insulina^(102,103). Los granos integrales contienen el germen y el salvado, que son fuente además de varias sustancias (incluida la fibra) con propiedades anticancerígenas y antioxidantes. Son ricos en varios componentes bioactivos como el selenio, cobre, zinc, liguanos, fitoestrógenos y componentes fenólicos, estos últimos relacionados con la estimulación de la actividad oxidativa.

En definitiva, se cree que ejercen su efecto protector contra el CCR por medio de la unión a carcinógenos y la regulación de la respuesta glucémica^(102,103).

2.2.6.F. FRUTA Y VERDURAS

Según los datos publicados en el Colorectal Cancer Report, la evidencia acerca de que una ingesta elevada de fruta y verdura proteja contra el CCR es limitada⁽⁴²⁾. Este hecho es debido a que en distintos estudios epidemiológicos se han obtenido resultados contradictorios⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾, en unos el consumo de fruta y verduras como factor protector no alcanzó significación estadística^(88,89), como se pudo observar en un pool de análisis de cohortes donde ni la ingesta total de fruta y verduras [RR:0,91 (IC 95%: 0,82-1,01)], ni las ingestas individuales tanto de fruta [RR:0,93 (IC 95%:0,85-1,02)] como de verduras [RR:0,94 (IC 95%:0,86-1,02)] por separado, alcanzaron dicha significación⁽⁸⁹⁾. En otro estudio no se pudo demostrar que el bajo consumo de las mismas favoreciera la aparición del CCR⁽¹⁰⁷⁾.

En otros trabajos sí se demostró un descenso estadísticamente significativo del riesgo de CCR [HR:0,67 (IC 95%:0,48-0,95)], tanto de forma global como de forma desagregada en colon y en recto, aunque sólo para el consumo de fruta, no así para la ingesta de verduras⁽¹⁰⁸⁾. En otros estudios se alcanzó este descenso de riesgo para la ingesta de ambas según la localización anatómica, con descenso marcado solo en el cáncer de colon distal⁽⁸⁹⁾. Estos resultados dispares pueden atribuirse a la heterogeneidad de los estudios, con diferentes características de

las poblaciones^(88,89), así como a la cantidad y calidad de la dieta consumida por ellas^(107,108).

En un intento por valorar los límites de ingesta a partir de los cuales se produce el beneficio, se encontraron consumos extremadamente elevados de fruta y verdura que no alcanzaron reducciones apreciables de la recurrencia de adenomas, lesión precursora del CCR⁽¹⁰⁹⁾.

Se piensa que potencialmente la fruta y verduras pueden proteger contra el CCR gracias a su alto contenido en compuestos con potencial anticarcinógeno; fibra, ácido fólico, vitamina B, minerales y antioxidantes^(42,89,108).

2.2.6.G. DIETA MEDITERRÁNEA

Los comportamientos dietéticos van generalmente asociados a los hábitos de vida, los cuales están ligados a su vez a la localización geográfica. De igual forma, el consumo de unos alimentos se asocia con el consumo de otros, y es por ello difícil de atribuir de forma individual el efecto de un único alimento o nutriente sobre el desarrollo de ciertas neoplasias. Por este motivo algunos autores trataron de abordar el problema estudiando el efecto de patrones dietéticos, como es la dieta mediterránea (DM), en lugar de alimentos concretos^(110,111).

El concepto de dieta mediterránea fue introducido hace más de tres décadas, y sus características principales son: alta ingesta de vegetales, fruta, pescado, cereales y legumbres; moderado consumo de alcohol (principalmente con las comidas); bajo-moderado consumo de productos lácteos (queso y yogurt) y bajo consumo de carne o productos derivados de la carne⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾. La principal fuente de lípidos es el aceite de oliva, consumida en grandes cantidades, siendo esta la principal fuente de ácidos grasos monoinsaturados.

Se ha estudiado su asociación con distintas patologías, tanto cardiovasculares como neoplásicas, habiéndose encontrado asociación significativa entre una alta adherencia a esta dieta y un descenso en la incidencia de cáncer colorrectal^(112,113). De hecho, en un estudio que comparó un alto índice de dieta mediterránea poblacional frente a un bajo índice, observó en las de alto índice una asociación inversamente significativa con el riesgo de CCR [HR:0,50;(IC 95%:0,35-

0,71)], así como con el riesgo de cáncer de colon [HR:0,54; (IC 95%:0,36-0,81)], de cáncer de colon distal [HR:0,44 (IC 95%:0,26-0,75)] y de cáncer de recto [HR:0,41; (IC 95%:0,20-0,81)], pero no con el cáncer de colon proximal⁽¹¹⁴⁾.

2.2.6.H. OTROS: ALIMENTOS RICOS EN HIERRO, GRASAS ANIMALES, CARBOHIDRATOS Y SELENIO

Si bien existen indicios, la evidencia de la asociación entre una dieta rica en hierro y el riesgo aumentado de CCR es limitada⁽⁴²⁾. Es posible que el hierro incremente el riesgo de CCR, debido a su actividad catalítica en la formación de especies reactivas, aunque este hecho no ha sido confirmado en modelos animales. Una dieta con alta presencia de grupo hemo puede inducir citotoxicidad colónica e hiperproliferación⁽¹¹⁵⁾, como en el caso de la carne roja. La sobrecarga de hierro también activa factores de transcripción de respuesta oxidativa, citoquinas proinflamatorias y señal de hipoxia⁽¹¹⁶⁾. De igual forma, no hay evidencia suficiente para concluir que el consumo de grasas animales sea una causa de CCR. Las dietas ricas en grasas animales incrementan los niveles de ácidos biliares en el colon. Estos ácidos son metabolizados por la flora bacteriana a ácido desoxicólico, cuyo efecto promotor de cáncer se ha observado en roedores⁽¹¹⁷⁾.

La evidencia también es limitada, respecto al consumo de alimentos ricos en carbohidratos^(118,119) y la dieta deficiente en selenio⁽¹²⁰⁾ y la aparición del CCR.

En la mayoría de experimentos en modelos animales, la sacarosa y fructosa han estado asociadas con incremento en la proliferación celular colónica y de los focos de criptas aberrantes, los cuales son precursores de CCR^(118,119).

La dieta deficiente en selenio es causante de la ausencia de expresión de las selenoproteínas, las cuales tienen importantes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes⁽¹²⁰⁾.

3. CALCIO

El calcio es un elemento esencial para el ser humano como componente estructural y como elemento regulador de numerosas funciones, estando sujeto a su vez a una estricta regulación. Entre estas funciones destacan la secreción hormonal, la expresión de genes, la integridad de la membrana plasmática, la secreción de proteínas, la contracción muscular, la excitabilidad neuronal, la actividad de canales iónicos, la modulación de la inflamación, proliferación, diferenciación y apoptosis celular⁽¹²¹⁾. Además se le ha atribuido un papel regulador en la aparición de ciertas neoplasias, entre ellas el CCR, lo cual en la actualidad es motivo de estudios y ha generado cierta controversia⁽¹²²⁾.

3.1. INGESTA DE CALCIO

En el año 2011, el Departamento de Nutrición del Instituto de Medicina (IOM) de Norteamérica, encargado de realizar recomendaciones dietéticas sobre los nutrientes, estableció para el calcio una ingesta de referencia con rango entre 700-1.300 mg/día para conseguir una adecuada masa ósea y la protección/control de otras patologías como la hipertensión, la diabetes, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares e infecciosas⁽¹²³⁾. Por su parte, la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) en el año 2011 estableció unos objetivos nutricionales para la población española, fijando como objetivo intermedio ≥ 800 mg/día, y como objetivo final ≥ 1.000 mg/día. No obstante, hay ciertos grupos poblacionales que como consecuencia de su peculiar fisiología presentan unos requerimientos aumentados, y entre los que se encuentran los adolescentes, las embarazadas, las mujeres lactantes, las personas de edad avanzada y ciertos tipos de deportistas⁽¹²⁴⁾.

Si bien es un elemento que se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos, las principales fuentes son los productos lácteos, las verduras bajas en oxalato como el brocoli, las legumbres, los frutos secos como almendras y nueces y las sardinas⁽¹²³⁾.

3.2. FISIOLÓGÍA DEL CALCIO

El organismo adulto contiene aproximadamente 1 Kg de calcio (Ca), el 99% localizado en el hueso, y el 1% restante está en la sangre, el líquido extracelular (LE) y los tejidos blandos. La mayoría del calcio depositado en el esqueleto óseo se encuentra en forma mineral, la hidroxiapatita, que desempeña un papel primordial en las propiedades mecánicas del hueso⁽¹²⁵⁾.

El calcio se distribuye en sangre un 45% en forma iónica, 45% unido a proteínas, principalmente albúmina, y el 10% restante formando un complejo bioquímico con los aniones fosfato y citrato. El calcio iónico circula libre en sangre, y se considera la fracción biológicamente activa, ya que solo en esta forma es capaz de entrar en las células y activar los procesos celulares. No obstante, es habitual en la práctica clínica utilizar las concentraciones de calcio total sérico, que en rango normal oscilan entre 2,12 y 2,62 milimolar (mM) (8,5-10,5 mg/dl), por encima de las cuales se considera hipercalcemia, y debajo hipocalcemia⁽¹²⁵⁾. El calcio unido a proteínas está sujeto a modificaciones según ciertas circunstancias; cuando las concentraciones de proteínas especialmente la albúmina se alteran, los niveles de calcio unido a proteínas pueden variar, mientras que el calcio iónico se mantiene relativamente estable. Por otro lado, el pH sanguíneo puede modificar el equilibrio del complejo albúmina-calcio, incluso en presencia de niveles normales de albúmina sérica, de tal forma que en situación de acidosis se reduce su unión, y en caso de alcalosis aumenta⁽¹²⁵⁾.

La concentración de calcio en el citoplasma es de 10^{-3} mM, mientras que en el LE es aproximadamente 1 mM. Se crea así un gradiente positivo de 1.000 veces a favor del LE, lo cual favorece la entrada del calcio a través de la membrana plasmática al interior de la célula. Existe por otra parte una diferencia de potencial transmembrana de 50 mV, con el interior de la célula negativo. La regulación de ambos gradientes, químico y eléctrico a través de la membrana plasmática, es clave para preservar la viabilidad celular⁽¹²²⁾.

El equilibrio del calcio intracelular también se regula por medio de la bomba de calcio-ATP dependiente, los canales de calcio y los intercambiadores sodio-calcio, lo que permite su participación en distintos sistemas biológicos celulares⁽¹²²⁾.

3.2.A. FUNCIONES FISIOLÓGICAS DEL CALCIO

El mantenimiento de un control sobre las concentraciones del calcio a ambos lados de la membrana permite su participación en importantes procesos biológicos como la división y adhesión celular, en la integridad de la membrana plasmática, la secreción de proteínas, la contracción muscular, la excitabilidad neuronal, el metabolismo del glucógeno y la coagulación⁽¹²¹⁾.

Para ello, el calcio necesita unirse al receptor sensible del calcio (CaSR). Este receptor se expresa en multitud de tejidos como la glándula paratiroides, la mama, el páncreas, la epidermis, el sistema nervioso central, y el sistema cardiovascular, y está relacionado con la regulación de distintos procesos, como la secreción hormonal, la expresión de genes, la actividad de canales iónicos, la modulación de la inflamación, proliferación, diferenciación y apoptosis celular; dependiendo en cada caso del tipo celular implicado⁽¹²¹⁾.

Este receptor representa una llave molecular fisiológica que responde a una variedad de ligandos, siendo capaz de integrar varias señales metabólicas.

Son de reseñar las funciones que en la glándula paratiroides o en el colon, desempeña el CaSR, ya que inhibe la proliferación e induce la diferenciación terminal de las células. Por otra parte esta variedad de funciones está sometida a posibles modulaciones, ya que la alteración de la señal del CaSR está asociada a distintos estados fisiopatológicos^(121,126).

3.2.B. HOMEOSTASIS DEL CALCIO

La homeostasis del calcio está regulada principalmente por la paratohormona (PTH), la calcitonina y la 1,25 (OH)₂D₃ o Calcitriol, que juegan un papel central actuando a nivel del hueso, intestino, y riñón, regulando los niveles de calcio en el LE⁽¹²⁷⁾.

La PTH es inicialmente producida como preproPTH, un precursor péptidico de 115 aminoácidos, que en el interior de las células paratiroides reduce su formación a 84 aminoácidos formando la PTH que es depositada en unos gránulos secretores en las glándulas paratiroides⁽¹²⁷⁾.

En condiciones de normocalcemia, más del 80% de la PTH circulante está inactiva en forma de fragmentos, mientras que el 20% restante está intacta; es la forma biológicamente activa⁽¹²⁷⁾, y su acción se llevará a cabo mediante su unión a los receptores PTH tipo 1, localizados en el riñón y el hueso. En condiciones de hipocalcemia, el porcentaje de PTH intacta sérica aumenta y se estimula la reabsorción renal de calcio y la movilización ósea del mineral (resorción ósea), aumentando así los niveles de calcio en sangre. De forma contraria, ante hipercalcemia se produce la liberación de unas enzimas proteolíticas, la catepsina B y D, contenidas también en estas glándulas, que disgregan la PTH intacta, descendiendo los niveles de calcio plasmático⁽¹²⁸⁾.

La calcitonina es una hormona peptídica secretada por las células parafoliculares del tiroides, en respuesta a una elevación del calcio sérico. Su mecanismo de acción es mediante la unión a su receptor presente en los osteoclastos, con lo cual se produce una detención de la motilidad celular, por medio de un mecanismo AMPc dependiente, y una inhibición de la resorción ósea, por medio de una señal del calcio intracelular. Con lo cual inhibe la acción de la PTH, y lleva a un descenso del nivel de calcio plasmático. Debido a ello, hace años se utilizaba como fármaco para contrarrestar las situaciones de hipercalcemia, pero con el tiempo quedó en desuso debido a sus efectos secundarios⁽¹²⁹⁾.

La vitamina D puede ser ingerida procedente de los alimentos en forma de ergocalciferol o colecalciferol, o bien en la piel, el 7-Dihidrocolesterol (7-DHC) por mediación de la radiación ultravioleta solar, se convierte en pre-VIT D₃ pasando posteriormente al plasma. Tras ser absorbida sufre dos pasos enzimáticos, una primera hidroxilación a nivel hepático pasando a ser 25(OH)D₃ o calcidiol, y posteriormente sufre la segunda hidroxilación a nivel renal pasando a 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol, su forma biológicamente activa⁽¹³⁰⁾.

El calcitriol interviene en la homeostasis del calcio interactuando con la PTH, influyendo en su absorción intestinal, excreción renal y movilización ósea, de tal forma que cuando los niveles de calcio sérico descienden, la 25(OH)D₃ es hidroxilada en el riñón pasando a calcitriol. Este paso está regulado estrechamente por los niveles de calcio y fosfato en plasma a través de la PTH^(131,132).

En fechas recientes se ha constatado que el factor 23 de crecimiento de los

fibroblastos (FGF-23), un péptido circulante procedente del hueso, también está implicado en la homeostasis de la vitamina D en el riñón, pues suprime la producción renal de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, reduciendo los niveles séricos de calcitriol y por ello, de calcio sérico^(133,134).

La acción del calcitriol se localiza en tres dianas tisulares:

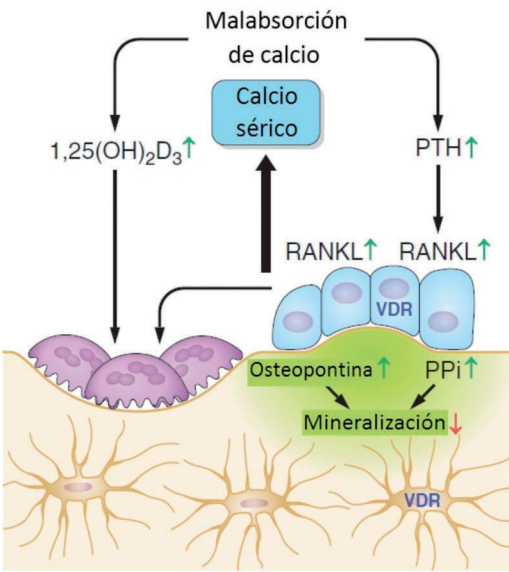
1. Intestino: el calcitriol estimula la absorción intestinal de calcio que proviene de la dieta. La solubilidad y la capacidad de absorción intestinal son el resultado del balance entre la absorción transcelular y paracelular intestinal⁽¹³⁵⁾.

2. Riñones: el calcitriol junto con la PTH estimulan la reabsorción de calcio en el túbulo distal renal. El calcitriol facilita la entrada de calcio a la membrana apical⁽¹³⁵⁾, la difusión de calcio mediada por la calbamicina y activa el transporte a la membrana basolateral. Por otro lado, la vitamina D inhibe la reabsorción de fosfato indirectamente incrementando la expresión del FGF-23 de los osteocitos y directamente induciendo el receptor α -Klotho (co-receptor FGF-23).

3. Hueso: Cuando los niveles séricos de calcio descienden, el calcitriol dependiente de la PTH, activa rápidamente la formación y diferenciación de los osteoclastos provocando la movilización de calcio del hueso, estimulando a su vez la secreción del receptor activador del factor Kappa-B nuclear, que es responsable de la génesis de los osteoclastos y la resorción ósea⁽¹³⁶⁾, con ello, se produce un empeoramiento de la mineralización ósea, a espensas de la integridad del esqueleto.

Cuando los niveles de calcio sérico se elevan, la señal del receptor de la vitamina D (VDR) sobre las células óseas ejerce una función que no es conocida completamente, pero parece que depende del estado de diferenciación de los osteoblastos (Figura 8)^(137,138).

A Balance negativo de calcio



B Balance positivo de calcio

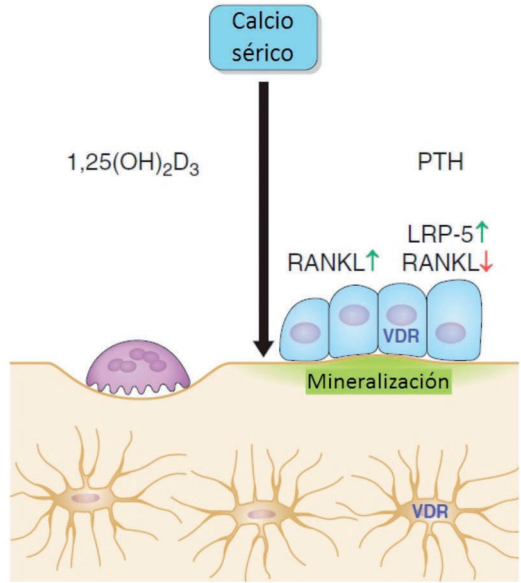


Figura 8. Efectos sobre el esqueleto de la señal de la vitamina D. Extraído de *Christakos et al. Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev 96: 365-408. 2016.*

4. VITAMINA D

4.1. INGESTA DE VITAMINA D

En el año 2011, el departamento de Nutrición del IOM de Norteamérica⁽¹²³⁾, publicó la RDA (Recommended Dietary Allowance) o cantidad diaria recomendada de vitamina D para edades entre 1 y 70 años, la cual fue de 600 UI/día ($15 \mu\text{g}/\text{día}$), y de 800 UI/día ($20 \mu\text{g}/\text{día}$) para mayores de 70 años, para tener una buena salud ósea y alcanzar unos niveles de $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ de $25(\text{OH})\text{D}_3$ teniendo en cuenta una exposición solar mínima, la cual varía ampliamente en este territorio y cubrir los requerimientos de al menos el 97,5% de la población.

Como contrapunto la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) ese mismo año estableció un objetivo nutricional menos exigente que el recomendado por el IOM, para la población española: 200 UI/día ($5 \mu\text{g}/\text{día}$) para la población general, y 400 UI/día ($10 \mu\text{g}/\text{día}$) para mayores de 50 años, y 30 minutos al día de exposición lumínica en ambos casos⁽¹²⁴⁾, recomendaciones diferentes a la americana debido a la diferente composición de nuestra dieta diaria y al grado de exposición solar de los habitantes españoles.

Con ello, se pretendía además de los objetivos anteriores, prevenir la aparición de diabetes y obesidad, ciertos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes y de la piel y mantener la salud cardiovascular^(123,124).

Únicamente algunos alimentos poseen de forma natural un alto contenido en vitamina D, como la yema de huevo, los pescados como el salmón, el atún y la sardina, las setas, los aceites de pescado, los productos lácteos enriquecidos o el hígado de vaca^(123,124). No obstante, con la exposición al sol, el organismo sintetiza una cantidad variable de vitamina D, lo que contribuye eficazmente a mantener unas concentraciones fisiológicas. Ello hace que la ingesta necesaria esté influenciada por un elemento peculiar, la exposición solar.

4.2. FISIOLÓGÍA DE LA VITAMINA D

ABSORCIÓN

4.2.A. VITAMINA D DE LA DIETA

La vitamina D, vitamina de carácter liposoluble, es absorbida en el intestino delgado junto con otras grasas, las cuales al llegar a la luz intestinal provocan la liberación de ácidos biliares, los cuales inician una emulsificación y forman micelas ricas en lípidos que penetran en los enterocitos⁽¹³⁰⁾. Una vez absorbida, la vitamina D pasa a formar parte de los quilomicrones y es transportada a través del plasma. Una parte de esta llega al tejido adiposo y músculo esquelético, mientras que el resto alcanzará el hígado, donde la vitamina D se une a una proteína que permite su entrada en los hepatocitos y más tarde facilitará su transporte a diferentes tejidos donde desarrollará distintas funciones⁽¹³⁹⁾.

Para tener actividad biológica, la vitamina D debe sufrir dos pasos enzimáticos, como ya ha sido comentado previamente, una primera hidroxilación a nivel del hígado donde se formará el calcidiol, y la segunda a nivel de los riñones, donde se formará el calcitriol, o forma activa⁽¹³⁰⁾. La vida media en plasma de la 25(OH) D₃ es de 3 semanas, y sus niveles son indicativos del depósito de vitamina D en el organismo. Un breve resumen de la fisiología de la vitamina D se muestra en la Figura 9.

4.2.B. VITAMINA D DE LA EXPOSICIÓN SOLAR

Para poder entender los mecanismos implicados en este proceso, hay que tener en cuenta dos aspectos: el ángulo cenital, marcado por la estación del año y la latitud, y los patrones de exposición solar derivados de los comportamientos personales.

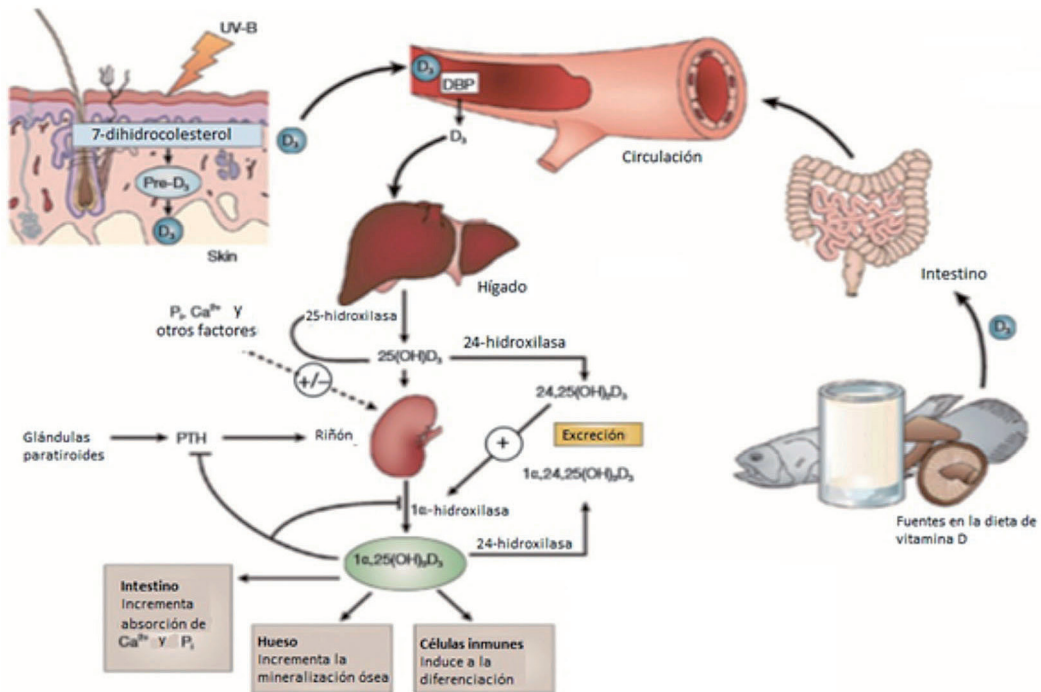


Figura 9. Fisiología de la vitamina D. *Extraído de Deeb KK, et al. Vitamin D signalling in cancer: potential for anticancer therapeutics. Nature Reviews Cancer 2007; 7:684-700.*

1) Ángulo cenital: estación del año y latitud

El paso inicial en la producción de vitamina D (VIT D), es decir la conversión de 7-Dihidrocolesterol (7-DHC) a pre-VIT D en la piel, precisa de un espectro de acción de la radiación solar ultravioleta (UVR) entre 295 nm y 315 nm. Este espectro tiene un límite corto de longitud de onda, que se modifica con los cambios en el ángulo cenital al alcanzar la superficie terrestre⁽¹⁴⁰⁾, el cual aumenta durante los meses de invierno, donde los rayos solares son filtrados en un ángulo más oblicuo. Este ángulo también aumenta sistemáticamente con la latitud, influyendo indirectamente en la conversión de 7-DHC a pre-vitamina D, de modo que cada 10 grados de distancia del ecuador hay un progresivo descenso en la exposición a la UVR, siendo este efecto más fuerte en las regiones localizadas a la altura o por encima de 40 grados de latitud norte, donde la síntesis de vitamina D está limitada a los meses fuera de invierno⁽¹⁴¹⁾.

2) Patrones de exposición solar: Radiación directa y difusa

La zona de la piel expuesta a los UVR es muy heterogénea, está pobremente correlacionada con la radiación terrestre y es fuertemente dependiente del tiempo de exposición y orientación al sol.

Las variaciones en las dosis recibidas de UVR dependen también de su comportamiento al aire libre y de otros factores, como la postura, orientación al sol, complejión de la piel, ropa de uso diario y otras medidas empleadas para la protección del sol. Estos aspectos son importantes en personas que desarrollan su actividad laboral en el exterior (exposición ocupacional)^(142,143).

La radiación directa ocurre durante períodos de tiempo específicos, y en ciertas localizaciones corporales. Suele representar más del 50% de la dosis total de radiación en verano a mediodía, sin embargo está muy influenciada por diferentes factores, lo que explica la baja contribución de la radiación directa a la dosis acumulada global, entorno al 24% de la dosis anual para superficies horizontales del cuerpo, y menor para aquellas partes curvas o verticales.

La radiación difusa aporta el 80% de la exposición anual, siendo el principal contribuyente a la exposición global media, afectando al resto de zonas corporales no orientadas directamente al sol⁽¹⁴²⁾.

4.3. ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA VITAMINA D

4.3.1. MECANISMO MOLECULAR DE ACCIÓN

Los mecanismos de acción del calcitriol son mediados por el receptor de la vitamina D (VDR), el cual pertenece a una subfamilia de receptores nucleares que actúan como factores de transcripción dentro de las dianas celulares tras configurar un heterodímero con el receptor X retinoide (RXR). Este complejo se unirá a los elementos de acción del VDR (VDRE), en las regiones de los genes diana, o en sitios distantes para regular de forma positiva o negativa su expresión⁽¹⁴⁴⁾. El dímero VDR-RXR puede asociarse también con otras moléculas como los coactivadores p160, familia de receptores esteroideos que tienen actividad acetilasa de histonas

(HAT), y son coactivadores primarios que se unen al dominio AF2 del VDR. Esta familia de coactivadores, recluta proteínas que se comportan como coactivadores secundarios, como los CBP/p300, los cuales conforman un complejo que modifica la cromatina y desestabiliza la interacción histona/ADN⁽¹³⁷⁾. (Figura 10).

Como el VDR ha sido localizado en distintos tipos celulares por todo el organismo, esto puede explicar sus múltiples acciones a diferentes niveles.

4.3.2. ACCIÓN SOBRE LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO

Como se ha explicado previamente, se considera que la acción fundamental de la vitamina D es regular la homeostasis del calcio y el fosfato en plasma. En caso de descenso de los niveles de calcio plasmático actúa a tres niveles, favoreciendo su absorción intestinal, estimulando la reabsorción renal de calcio a nivel del túbulo contorneado distal y facilitando la movilización ósea del mineral ^(131,132).

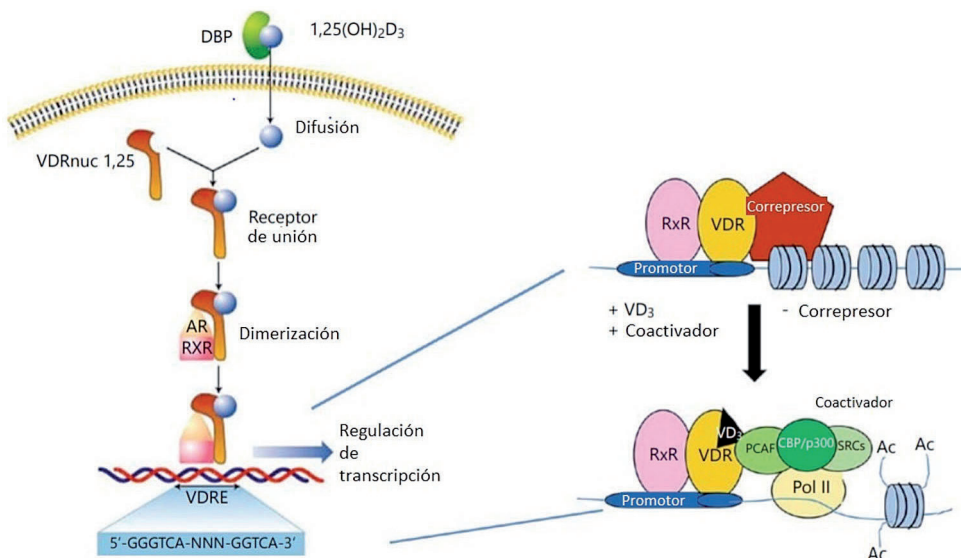


Figura 10. Mecanismo molecular de acción de la vitamina D, mediado por el heterodímero VDR-RXR unido a elementos de respuesta del VDR (VDRE).

Extraído de Gil, A., et al. Vitamin D: Classic and novel actions. Ann Nutr Metab 2018;72:87-95.

4.3.3. OTRAS ACCIONES DE LA VITAMINA D

La vitamina D además de actuar sobre la homeostasis del calcio plasmático, interviene en otras funciones, como la proliferación y diferenciación celular, o en la respuesta del sistema inmune y sistema nervioso, incluso se ha sugerido en estudios observacionales que puede tener efecto cardioprotector y anticancerígeno (principalmente contra el CCR).

La primera evidencia de estas actividades fue la demostración de la presencia del VDR en los queratinocitos, promielocitos, monocitos, linfocitos, células ováricas y células de los islotes pancreáticos⁽¹³⁷⁾.

También el calcitriol se ha relacionado con la vía hedgehog (Hh), responsable de la diferenciación tisular durante la embriogénesis y de la regulación de poblaciones de stem cells en ciertos tejidos adultos, cuya pérdida de control conducirá a la tumorigénesis, crecimiento anormal y metástasis⁽¹⁴⁵⁾

a) Vitamina D y el sistema inmune

Se ha atribuido a la vitamina D un papel regulador en el sistema inmune, con acciones como la potenciación del sistema inmune innato (SII), la inhibición de la respuesta inmune adaptativa, el incremento de la síntesis de interleuquina-4 (IL-4) por medio de los linfocitos Thelper-2 (Th-2) y la suprarregulación de los linfocitos T reguladores (T-reg). De hecho, las células dendríticas (DC), los macrófagos y los linfocitos T y B expresan el VDR, y la mayoría de ellos pueden sintetizar calcitriol a través de una regulación independiente^(137,144). Todo ello explica la implicación del calcitriol en la respuesta inmune de órganos linfoides secundarios y de órganos diana (Figura 11).

Es interesante señalar que además de los efectos de la vitamina D mediados por la exposición solar, la UVR por si misma tiene otras propiedades antiinflamatorias que juegan un papel en la salud de las personas, como la fotoinmunosupresión^(146,147), por lo que se podrían producir situaciones de interacción entre ambos procesos.

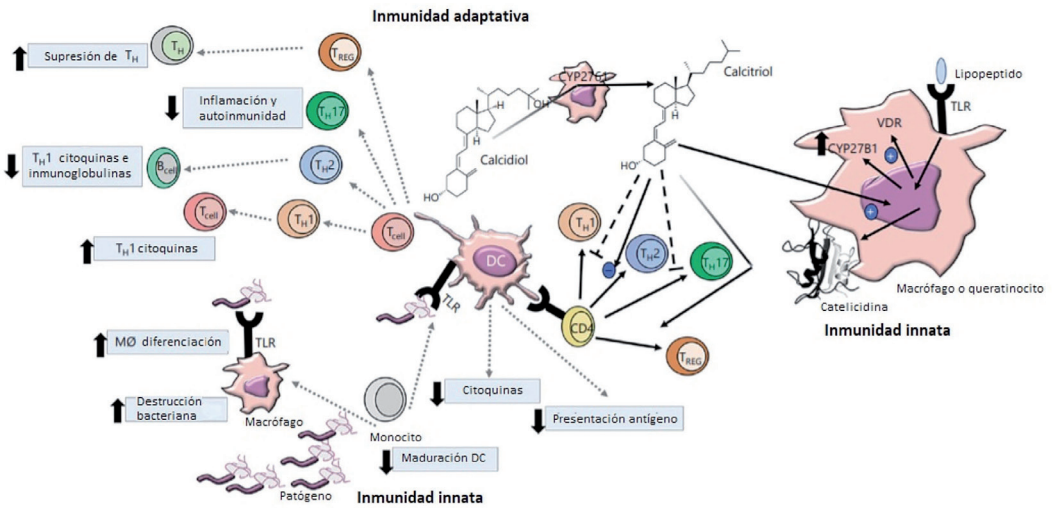


Figura 11: Efectos de la vitamina D en la inmunidad innata y adaptativa. CYP, citocromo; MØ, macrófago; T_H, célula T-helper; TLR, receptor toll; T_{REG}, célula reguladora T, VDR, receptor de la vitamina D.

Extraído de Gil, A., et al. *Vitamin D: Classic and Novel Actions*. *Ann Nutr Metab* 2018; 72:87-95.

b) Vitamina D y la enfermedad cardiovascular (ECV)

La relación de la vitamina D con la enfermedad cardiovascular ha sido descrita en un estudio experimental, considerando como mecanismo implicado la vía Wnt. Se vio que el calcitriol actúa sobre los cardiomiocitos inhibiendo la proliferación celular sin promover la apoptosis, descendiendo la expresión de los genes relacionados con la regulación del ciclo celular, promoviendo la formación de cardiomiotubos, induciendo la expresión de caseín-kinasa 1_{α1}, un regulador negativo de la vía Wnt canónica e incrementando la expresión de la vía Wnt no canónica, la cual ha sido reconocida por inducir la diferenciación cardíaca durante el desarrollo embrionario y en células adultas⁽¹⁴⁸⁾.

c) Vitamina D y sus efectos neuroprotectores

Se ha atribuido a la vitamina D efectos beneficiosos sobre el tejido nervioso, pues los metabolitos de la vitamina D atraviesan la barrera hematoencefálica y

acceden a neuronas y células gliales. Se ha propuesto que la microglía dentro del sistema nervioso central puede generar calcitriol *in situ*, y esto puede representar una respuesta antitumoral. Además, el calcitriol puede inhibir la síntesis de la enzima oxidonítrico-sintetasa, llevando a la suprarregulación del glutatión; esto podría jugar un papel en la neuroprotección o neuromodulación.

En el cerebro humano, se ha encontrado el VDR en niveles elevados en la sustancia negra, y la 1α -hidroxilasa, enzima clave para la producción de calcitriol, sugiriendo un nexo potencial entre esta vitamina y la población de neuronas dopaminérgicas asociadas a la enfermedad de Parkinson⁽¹⁴⁴⁾.

d) Vitamina D y su efecto antiedad

También se ha relacionado la vitamina D con propiedades antienvjecimiento, por medio del VDR, que regula la expresión de un grupo de genes relacionados con la “ausencia de salud”, cuya diana es la α -Klotho renal, un correceptor enzimático antiedad que juega un papel retrasando las enfermedades crónicas asociadas a la edad avanzada y protegiendo contra la atrofia de la piel, la osteopenia, la hiperfosfatemia, la disfunción endotelial, el deterioro cognitivo, los trastornos neurodegenerativos y la pérdida de audición.

Ambos receptores regulan la señal molecular que promueve el crecimiento, desarrollo, antioxidación y homeostasis en tejidos cruciales para el mantenimiento normal de la fisiología y la protección contra la neoplasia y la degeneración⁽¹⁴⁹⁾.

5. IMPLICACIÓN FISIOPATOLÓGICA DEL CALCIO Y LA VITAMINA D EN EL CÁNCER COLORRECTAL

Se han descrito diferentes funciones fisiológicas del calcio relacionadas con la modulación de la inflamación, proliferación, diferenciación y apoptosis celular; dependiendo de la ubicación del órgano implicado⁽¹²¹⁾, y que potencialmente podrían justificar una relación entre el calcio y procesos neoplásicos.

Por este motivo se han llevado a cabo múltiples estudios para tratar de demostrar esta relación, con diferente abordaje metodológico en su diseño, incluyendo ensayos clínicos^(150,151), estudios de cohortes^(85,152-154), y estudios de casos y controles^(85,154), cada uno con las ventajas y limitaciones propias de su diseño.

En una agrupación de 10 estudios de cohortes sobre la ingesta de calcio, procedente de alimentos y de calcio total (dieta más suplementos), y su relación con el CCR, se encontró un efecto protector de diferente intensidad para el calcio total [HR:0,78 (95% IC; 0,78-0,88)], y para el calcio de los alimentos [HR:0,86 (95% IC; 0,78-0,95)]⁽¹⁵⁵⁾. Esto nos indicaría que la fuente de origen del calcio, alimentos o suplementos, puede ejercer una influencia sobre el efecto del calcio en el CCR, dado que puede venir acompañado de otros factores asociados.

También se han observado diferentes resultados de la ingesta de calcio según la localización tumoral, ya sea sobre el cáncer de colon^(85,152), como sobre el cáncer de recto⁽⁸⁴⁾, que sugiere que diferentes zonas del tracto colorrectal puedan comportarse de forma distinta ante la dieta rica en calcio.

En otra publicación sobre poblaciones con grandes ingestas diarias de calcio en la dieta, la introducción de suplementos no tuvo efecto beneficioso hasta alcanzar cierto nivel de ingesta, dando soporte a una posible protección previa de esta población y a un límite máximo del efecto protector del calcio en el riesgo de cáncer de colon⁽¹⁵⁶⁾.

También se han realizado trabajos que han tratado de distinguir el efecto del calcio, según el sexo. En algunos casos el efecto protector fue igual para ambos sexos^(152,154), mientras que en otros estudios no se puede realizar dicha comparación ya que sólo se analizó una muestra de un sexo concreto⁽¹⁵⁷⁾.

Por otro lado, se han encontrado diferencias en el efecto del calcio ingerido sobre el CCR según el país y continente donde se han realizado los estudios, habiéndose sugerido como posibles razones para estas diferencias, tanto los distintos niveles promedio de ingestas diarias de calcio en las poblaciones como la importancia de la variabilidad en los alimentos que aportan el calcio diario en esos países ^(152,158,159).

En los años 80, Garland observó una relación inversa entre la ingesta de calcio y el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, y que en su momento atribuyó a la unión secundaria del calcio a los ácidos biliares y/o ácidos grasos ionizados, neutralizándolos en forma de jabones cálcicos insolubles⁽¹⁶⁰⁾. Otro posible mecanismo también propuesto por este autor, incluyó la activación de varias señales bioquímicas que estimulasen la diferenciación celular, induciendo apoptosis e inhibiendo la proliferación.

Unos años más tarde, se relacionó un aumento de la proliferación celular en los dos tercios inferiores de las criptas colónicas con una baja concentración de calcio, en relación al tercio superior, donde se apreciaron concentraciones mayores y se inducía la diferenciación celular⁽¹²¹⁾.

Algunas observaciones a nivel molecular tratan de explicar esta asociación, así la vía Wnt, una de las vías principales de regulación del calcio en el colon, se activa con la β -catenina y está implicada en la tumorigénesis a nivel de la cripta intestinal^(121,161). En varias líneas celulares del CCR se observó que concentraciones mayores de calcio favorecían la expresión de la E-caderina, enzima cuyo papel principal es mantener intacta la unión célula-célula, para lo que se complementa con la β -catenina. Se reduce así su disponibilidad para traslocarse en los núcleos y evitar la activación de la vía Wnt⁽¹²¹⁾.

El calcio extracelular inhibe la vía Wnt, por medio del receptor sensible del calcio (CaSR)⁽⁹⁵⁾, elemento descrito en anteriores apartados. La expresión colónica del CaSR es detectada en mucosa normal, adenomas precoces y pólipos, mientras que está descendida en adenomas avanzados y es indetectable en estadios finales de tumores pobremente diferenciados. Por eso, las células del CCR con ausencia del CaSR tienen un fenotipo altamente maligno y probablemente esté limitado el efecto antineoplásico del calcio⁽¹⁶¹⁾.

En definitiva, si bien los estudios disponibles acerca del efecto del calcio sobre el CCR son numerosos, los mecanismos fisiopatológicos moleculares implicados en la carcinogénesis han sido descritos de forma plausible y el consenso mayoritario es que este efecto es protector, hay un elevado grado de incertidumbre sobre los aspectos más pormenorizados de esa relación.

Se abren así numerosos interrogantes acerca de como el efecto protector del calcio sobre el CCR puede variar dependiendo de diferentes factores, como la forma en que se ingiere el calcio, el efecto del sexo, la zona del tracto digestivo o la localización geográfica, entre otros factores, interrogantes algunos de los cuales podrían ser resueltos con estudios bien diseñados.

De igual modo que las funciones fisiológicas del calcio son variadas e incluyen algunas relacionadas con la tumorogénesis, también a la vitamina D, además de la regulación de la homeostasis del calcio y el fosfato plasmáticos, se le han atribuido acciones antiinflamatorias⁽¹³⁷⁾, neuroprotectoras⁽¹⁴⁴⁾, de beneficio cardiovascular⁽¹⁴⁸⁾ y de regulación del sistema inmune⁽¹⁴⁴⁾, como se ha descrito previamente.

También la vitamina D se ha relacionado con una posible función protectora frente al CCR, y por este motivo se han abordado numerosos estudios con el objetivo de demostrar si esa relación existe y en qué términos, y en particular sobre el efecto de la ingesta. En este sentido, un metaanálisis de estudios de cohortes y ensayos clínicos acerca de la ingesta de vitamina D y el CCR, mostró resultados poco concluyentes, debido entre otros motivos a que los niveles de 25(OH)D₃ plasmáticos no dependen solo de la dieta, sino también de la exposición a UVR de la piel (estación del año, momento del día y latitud)⁽¹⁶²⁾, condición que debe ser tomada en cuenta.

En otros trabajos, se comprobó que los niveles de 25(OH)D₃ también pueden depender de otros factores, como los hábitos dietéticos de la población a estudio o de su etnia. Estas diferencias se han observado en estudios llevados a cabo en países asiáticos, donde los niveles poblacionales de 25(OH)D₃ plasmáti-

cos están muy por debajo de la media mundial recomendada⁽¹⁵⁹⁾, al igual que en otros trabajos realizados en subgrupos poblacionales, como los afroamericanos en EEUU⁽¹⁶³⁾.

Parece coherente suponer que la localización geográfica, mediada por la exposición solar y por los hábitos dietéticos, podría tener como efecto unos niveles menores de vitamina D, y consecuentemente una menor protección contra el cáncer colorrectal y otros tipos de neoplasias prevalentes en estas poblaciones⁽¹⁶⁴⁾.

La incertidumbre incluye también el efecto del sexo. No se conoce fehacientemente cómo el sexo de las personas puede influir en los efectos beneficiosos esperados de la ingesta de vitamina D sobre el CCR. Cuando se analizaron los resultados según sexo, en ocasiones se extrajeron beneficios a favor de los hombres⁽¹⁵⁴⁾, y en otras a favor de las mujeres⁽¹⁵⁶⁾. Esta incertidumbre se extiende también a cómo varía el efecto de la vitamina D según la localización anatómica del tumor, ya que se han encontrado resultados discordantes al respecto⁽⁸⁵⁾.

Las propiedades anticancerígenas de la vitamina D, y en concreto sobre el cáncer colorrectal ya fueron estudiadas en la década de 1980 por los hermanos Garland⁽¹⁶⁵⁾, que analizaron la relación entre exposición solar, síntesis de vitamina D y cáncer de colon.

El mecanismo molecular que se propone para explicar cómo la vitamina D puede influir en la proliferación neoplásica de las células colónicas, es a través del VDR, un receptor nuclear tipo II que interacciona en sitios específicos unidos al ADN con los promotores de genes de respuesta de la vitamina D (VDRE)⁽¹⁴⁴⁾.

El complejo vitamina D-VDR inhibe la vía Wnt/ β -catenina-TCF, la cual está activada en el cáncer de colon muy precoz. La β -catenina es fosforilada por un complejo proteico múltiple, el cual en presencia del ligando canónico Wnt se inhibe. Se produce así un acúmulo de β -catenina no fosforilada (Figura 12), la cual es un poderoso mecanismo de transformación oncogénica⁽¹⁶⁶⁾. Este hecho se refuerza con el hallazgo de mutaciones en el complejo APC supresor tumoral que regula la fosforilación de la β -catenina en más del 80% de los cánceres de colon.

La expresión del VDR está presente en las células colónicas normales, hasta llegar a estadios avanzados de la tumorigénesis, a partir de entonces su ex-

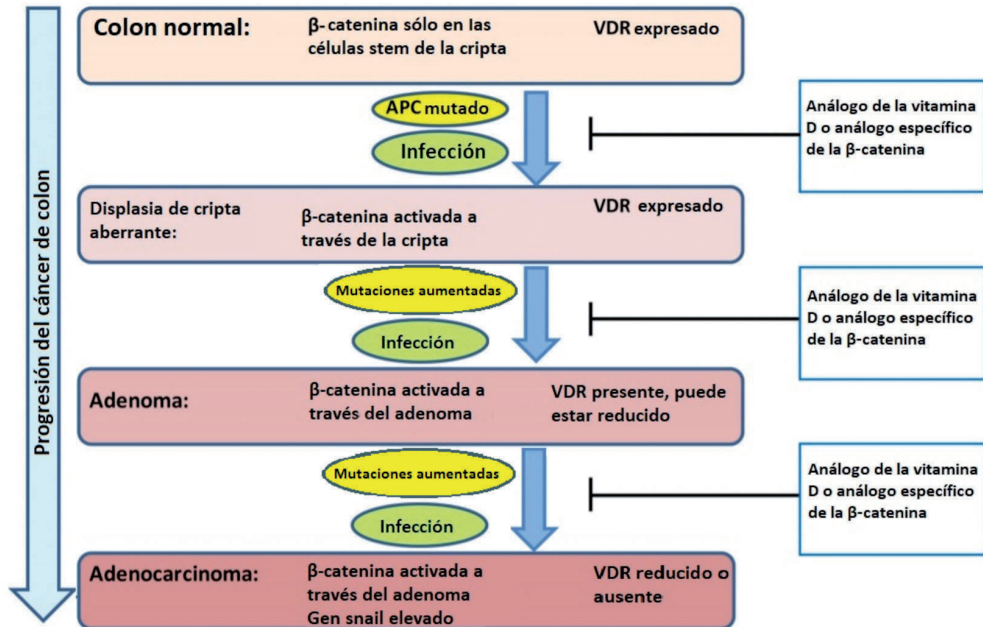


Figura 12. Ilustración de la progresión del cáncer de colon y estrategias terapéuticas.

La vía catenina/TCF se activa en estadios precoces del cáncer de colon por mutaciones en el complejo APC. Posteriormente, las mutaciones caracterizan la progresión hacia una forma más agresiva. En estadios finales, los genes diana de la β catenina snail y snail 2 están aumentados y suprimen la expresión del VDR. La activación de la respuesta inmune innata debido a infecciones del tracto gastrointestinal favorece la aparición de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Bajos niveles circulantes de vitamina D, aumentan la susceptibilidad a formas precancerosas como la EII. Análogos de la vitamina D o de la β catenina que activan directamente la vía No-clásica β catenina-VDR son predictores y actúan como quimio-preventivos y terapéuticos en la progresión del cáncer colorrectal por supresión de la β catenina activada y de la respuesta inmune mediada. *Extraído de Byers S, et al. Rev Endocr Metab Disord 2012;13(1): 31-38.*

presión se reduce hasta llegar a desaparecer, y en este estadio molecular final el pronóstico será peor (Figura 12)⁽¹⁶⁶⁾.

También se ha propuesto que son necesarios unos valores mínimos de vitamina D ingeridos o plasmáticos, para alcanzar tanto los efectos beneficiosos protectores directos de esta vitamina, como los indirectos del calcio, potenciando el efecto de este mineral⁽¹⁵⁹⁾. Se asume que los efectos de la vitamina D y el calcio están fuertemente relacionados. La vitamina D controla el gradiente del calcio intracelular dentro de las criptas colónicas e incrementa la expresión del

CaSR, ambos efectos parecen tener un fuerte impacto en la carcinogénesis, pues ambos frenan la proliferación celular, ambos inducen diferenciación y apoptosis en las células intestinales y los efectos mediados por el calcio son fuertemente dependientes de los niveles de vitamina D^(141,167-170). A pesar de ello, no hay certeza sobre cuál es el límite hasta donde se mantiene dicho efecto, y de hecho los resultados sobre el descenso de riesgo de CCR solo se han puesto de manifiesto en algunos estudios⁽¹⁵⁶⁾.

La sospecha de la relación del calcio con la tumorigénesis del CCR justifica la investigación que se ha realizado hasta la actualidad, con el objetivo de elucidar si esa relación existe, y en qué términos. De igual forma, hay numerosas lagunas sobre el efecto real de la vitamina D sobre el CCR, y los factores que pueden afectar a esa relación, que hacen necesarias investigaciones sólidas que profundicen en estos controvertidos aspectos.

OBJETIVOS

Apoyados en la evidencia descrita en los apartados anteriores, el objetivo principal de esta tesis doctoral es:

- Conocer si existe relación entre la ingesta de calcio y de vitamina D y la aparición del cáncer colorrectal, y en caso de haberla, qué tipo de relación es.

De manera más concreta, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Analizar la evidencia existente en estudios de casos y controles sobre la relación de la ingesta de calcio y de vitamina D y el CCR, valorando la influencia del sexo, la localización tumoral y el área geográfica sobre esta relación.
- Valorar el papel de la ingesta de calcio y de vitamina D sobre el CCR en una muestra de población española en el marco del proyecto MCC-Spain.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y METAANÁLISIS

1.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para tratar de responder a la siguiente pregunta de investigación: *¿En los estudios de casos y controles, tiene influencia la ingesta de calcio y/o vitamina D de los alimentos en la aparición del cáncer colorrectal?*, se llevó a cabo la siguiente revisión sistemática, siguiendo los criterios de la declaración PRISMA, para la búsqueda y selección de artículos, así como para la elaboración del metaanálisis posterior⁽¹⁷¹⁾.

En primer lugar se hizo una búsqueda de trabajos originales publicados e indexados en las bases de datos PUBMED, SCOPUS Y EMBASE. Las palabras clave planteadas fueron la combinación de *cáncer* y sus sinónimos, *colon*, *recto* o *colorrectal*, *calcio*, *vitamina D*, *casos y controles* y *dieta*.

Como filtros en la búsqueda se empleó el idioma inglés, que los trabajos fueran estudios en humanos exclusivamente y que estuvieran publicados o en prensa entre el 1 de enero de 1970 y el 31 de diciembre de 2017.

La codificación para cada base de datos de dichas búsquedas se muestra a continuación en la tabla 3.

Los estudios detectados por todas estas vías se unificaron en una única lista, eliminando los duplicados, tras lo que se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión que se refieren a continuación, mediante tres pasos sucesivos de selección en base al título, al resumen y al texto completo.

Cuando se localizaron revisiones sistemáticas previas sobre la ingesta de calcio, vitamina D, y de leche y/o productos lácteos, se llevó a cabo un análisis de la bibliografía de las mismas para localizar posible artículos de interés que no hubieran sido localizados en la búsqueda sistemática directa llevada a cabo en las bases de datos.

<p>EMBASE</p> <p>('cancer':ab,ti OR cancer:ab,ti OR tumour:ab,ti OR 'neoplasm':ab,ti OR 'carcinoma':ab,ti) AND (colorectal:ab,ti OR colon:ab,ti OR rectum:ab,ti OR rectal:ab,ti) AND ('calcium':exp OR calcium:ab,ti OR (vitamin:ab,ti AND d:ab,ti) OR (dairy:ab,ti AND products:ab,ti)) AND diet*:ab,ti AND (case*:ab,ti OR controls:ab,ti) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [1970-2017]/py.</p>
<p>PUBMED</p> <p>(((((dairy products[Title/Abstract] OR calcium[Title/Abstract] OR vitamin D[Title/Abstract]) AND (cancer[Title/Abstract] OR neoplasm[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract]) AND (colon[Title/Abstract] OR colorectal[Title/Abstract] OR rectal[Title/Abstract] OR rectum[Title/Abstract]) AND (case*[Title/Abstract] OR controls[Title/Abstract]) AND (diet*[Title/Abstract]))) AND (("1970/01/01"[PDat] : "2017/12/31"[PDat]))) AND Humans[Mesh] AND English[Language])</p>
<p>SCOPUS</p> <p>(TITLE-ABS-KEY (("dairy products" OR calcium OR "vitamin D" OR hydroxycalciferol) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumour) AND (colon OR colorectal OR rectal OR rectum) AND (case* OR controls) AND (diet*)) AND PUBYEAR > 1969 AND PUBYEAR < 2018 AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar ") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, " ip ")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English ")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human") OR LIMIT TO (EXACTKEYWORD, " Humans"))).</p>

Tabla 3. Codificación de búsquedas en las bases de datos.

1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para su inclusión en la revisión y el metaanálisis, los estudios debían tener un diseño de tipo casos y controles, estar publicados en lengua inglesa y tratar sobre la ingesta de calcio y/o vitamina D total en la dieta. Debían asimismo, incluir resultados de cálculos de riesgos como riesgo relativo (RR), razón de riesgo u

odds ratio (OR), con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) correspondientes a la asociación del cáncer de colon, recto o colorrectal para cada categoría de ingesta dietética de calcio o vitamina D descrita, o bien informar de los resultados de cálculo de riesgo por incremento unitario en la ingesta de calcio o vitamina D en la dieta.

Cuando hubo varias publicaciones sobre un mismo estudio poblacional, se seleccionó aquella que cumpliendo el resto de criterios, incluía un mayor número de casos y que además aportase datos estratificados de acuerdo a los criterios propuestos para el análisis de subgrupos.

1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fueron excluidos los metaanálisis o revisiones sistemáticas, los trabajos que sólo aportaban datos sobre estudios en animales, o estudios “in vitro”, y aquellas publicaciones que trataron de adenomas colorrectales pero no sobre cáncer colorrectal.

1.4. ANÁLISIS DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante la Escala Newcastle-Ottawa⁽¹⁷²⁾, que otorga una puntuación de 0 a 9, considerando que los rangos de puntuaciones de 0–3, 4–6, y 7–9 indican baja, moderada y alta calidad, respectivamente. Dicha evaluación fue llevada a cabo por dos investigadores de manera independiente y los desacuerdos se resolvieron mediante una reevaluación conjunta del artículo con un tercer revisor. Ningún estudio fue excluido sobre la base de estos criterios de calidad con el fin de evitar generar un sesgo de selección.

1.5. EXTRACCIÓN DE DATOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS

Tras la valoración de la calidad, también de manera independiente por dos personas y con una posterior puesta en común, se llevó a cabo la extracción de

los datos de interés de los diferentes artículos, incluyendo la siguiente información de cada artículo:

- El autor (primer apellido) y año de publicación de cada trabajo.
- Características sociodemográficas de la muestra (país de origen, sexo y edad).
- El número de casos y controles incluidos en el mismo.
- Período de recogida de los casos y controles.
- Localización tumoral de los casos.
- Características del método de recogida: Empleo del cuestionario validado.
- Características del análisis de la información: Ajuste por ingesta calórica y por otras variables de confusión.
- Valores de ingesta de calcio y de vitamina D en los controles.
- Criterios de división de la ingesta empleados en los artículos (terciles, deciles,...).
- Valores de ORs obtenidos y sus intervalos de confianza del 95%, específicos por nivel de ingesta.
- Por último, se cuantificó la ingesta en miligramos (mg/día) o microgramos ($\mu\text{g}/\text{día}$), según correspondiera al calcio o la vitamina D, respectivamente.

1.6. DEPURACIÓN E IMPUTACIÓN DE DATOS FALTANTES

Para su empleo en el metaanálisis, se seleccionó la información disponible en los artículos sobre el número de casos y controles, el valor de la mediana y el OR ajustado con su IC del 95% para cada categoría de la ingesta de calcio o vitamina D que emplean los autores. Se establecieron las siguientes opciones cuando la información no estaba disponible directamente o existían varias opciones posibles de datos disponibles:

- Si en un estudio determinado no se había informado el número de casos en cada categoría, se estimó la distribución de personas en todas las categorías de acuerdo con el método desarrollado por Aune et al.⁽¹⁵²⁾.

- Se asignó el valor de la mediana en cada categoría de ingesta dietética de calcio o vitamina D, y si no estaban disponibles las medianas, se estimaron mediante el uso del punto medio entre los límites inferior y superior de cada categoría. En los casos en los que no se informó el límite superior de la categoría más alta, este se estimó asumiendo el mismo ancho de intervalo que la categoría anterior.
- Si los estudios informaron los resultados por separado en función de subgrupos (por sexo o localización tumoral), las estimaciones específicas de los subgrupos se combinaron mediante el uso de un modelo de efectos fijos y se incluyeron el tamaño del efecto combinado en el análisis principal, de modo que cada estudio sólo se representó una vez en el análisis principal.
- Si la categoría de referencia no era la más baja, se recalcularon las estimaciones de riesgo asumiendo la categoría más baja como referencia.
- Cuando se daban datos de OR crudos y ajustados, se anotaron ambos valores y en los cálculos finales se empleó el más ajustado. En los estudios que solo reportaban datos crudos, se estimaron datos ajustados asumiendo una reducción del 20% del efecto y un aumento del 11% del error estándar respecto al valor crudo, en base a la variación encontrada entre los datos crudos y ajustados en el resto de estudios. En aquellos casos en los que faltaban intervalos de confianza pero podían calcularse, esto fue realizado en base al error estándar⁽¹⁷³⁾.
- Si los datos se reportaban ya directamente siguiendo un modelo de efecto lineal cuantitativo expresando el OR en función de cada cierta cantidad de calcio o vitamina D, esta información se incluyó directamente en el metaanálisis.
- En los casos en los que fue necesario y posible se contactó con los autores de los trabajos para incluir datos ausentes necesarios para el análisis.

1.7. CÁLCULO DE ESTIMACIÓN DE TENDENCIA DE DOSIS-RESPUESTA

A partir de los datos obtenidos en el apartado anterior, se emplearon modelos de regresión de dosis-respuesta log-lineal utilizando mínimos cuadrados ge-

neralizados para la estimación de tendencias epidemiológica de dosis-respuesta simple o múltiple resumida, a partir de los datos de casos y controles, empleando el número de casos y controles en cada nivel en el cálculo de la covarianza⁽¹⁷⁴⁾.

Los valores de las pendientes y sus errores estándar para cada estudio y subgrupo fueron seleccionados y empleados como estimación de ORs de tendencia a partir de los cuales se realizaron los respectivos metaanálisis mediante modelos de efectos fijos y aleatorios siguiendo la metodología desarrollada por Mantel-Haenszel y DerSimonian y Laird, respectivamente^(175,176) para calcular las estimaciones de ORs resumen con sus IC del 95%.

Se evaluó la heterogeneidad entre los estudios con el estadístico Q de Cochran (χ^2), considerando $p < 0,05$ como significativo, y la prueba de I^2 ⁽¹⁷⁷⁾, asumiendo que si había una alta heterogeneidad ($I^2 > 50\%$) era más adecuado considerar los resultados del modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird⁽¹⁷⁶⁾ y de lo contrario, se empleó el modelo de efectos fijos de Mantel-Haenszel⁽¹⁷⁵⁾.

Para explorar las fuentes de heterogeneidad entre los estudios y probar la solidez de las asociaciones, se llevó a cabo análisis de subgrupos en función del sexo, la localización tumoral y la ubicación geográfica cuando fue posible por disponer de datos por separado. Además se realizaron análisis de metaregresión en función de la ubicación geográfica, el método de evaluación dietética (método validado/ no validado), el ajuste por consumo de energía y por la ingesta promedio de los controles para valorar posibles fuentes de heterogeneidad. Dada la posible existencia de colinealidad entre la ingesta promedio de calcio de los controles y la ubicación geográfica, se analizó asimismo la correlación entre ambas variables.

1.8. SESGO DE PUBLICACIÓN

La posible existencia de sesgos de publicación se analizó mediante las pruebas de Egger y de Begg^(178,179), considerando que existía un sesgo significativo si $p < 0,10$, y se representó gráficamente mediante funnelplot para valorar la posible asimetría existente.

Todos los análisis se realizaron con el software Stata, versión 13 (StataCorp).

2. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DE MCC-Spain

2.1. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL ESTUDIO

El proyecto MCC-Spain es un estudio multicaso-control de base poblacional que ha recogido casos entre Septiembre de 2008 y Noviembre de 2014 en 23 hospitales de 12 provincias españolas (Asturias, Barcelona, Cantabria, Girona, Granada, Guipúzcoa, Huelva, León, Madrid, Murcia, Navarra y Valencia) con la participación de 17 grupos de investigación CIBERESP, y cuyo objetivo es generar una mejor comprensión de la etiología de los tumores más frecuentes, incluyendo el cáncer colorrectal, gástrico, de próstata, de mama y la leucemia linfocítica crónica⁽¹⁸⁰⁾.

En el desarrollo de la presente tesis, se han empleado los casos de cáncer colorrectal (CCR) cuyos criterios de inclusión fueron:

- Ser casos incidentes con confirmación histológica de cáncer de colon o recto con códigos según la CIE-10 C18, C19, C20, D01.0, D01.1, D01.2.
- No tener antecedentes de la enfermedad
- Tener entre 20 y 85 años de edad en el momento del diagnóstico.
- Haber residido en el área de influencia del hospital que capta el caso durante al menos 6 meses antes del reclutamiento.

Los casos se identificaron en los hospitales participantes a través de una búsqueda activa en los servicios clínicos implicados en el diagnóstico y tratamiento de la patología, y se les invitó a participar tan pronto como fuera posible una vez realizado el diagnóstico. Las personas incapaces de participar en el estudio debido a dificultades de comunicación (problemas mentales o de habla) o deterioro físico fueron excluidos.

Por su parte, la selección de controles se llevó a cabo a partir de los registros administrativos de los centros de salud de atención primaria ubicados dentro de las áreas de captación de los hospitales, de modo que los controles fueron emparejados por frecuencia a los casos del global de todos los tumores en fun-

ción de edad, sexo y provincia, asegurando que en cada provincia había al menos un control del mismo sexo y en un intervalo de 5 años, para cada caso. Entre los posibles candidatos que cumplían dichos criterios de emparejamiento se seleccionaron aleatoriamente y se les invitó telefónicamente a participar.

En el marco de la presente tesis, dado que sólo incluye el estudio del CCR, se excluyeron aquellos controles que informaron antecedentes personales de CCR o que provenían de áreas donde no se habían recogido casos de este tipo de tumor.

2.2. ANÁLISIS DE LA INGESTA DE CALCIO Y VITAMINA D EN EL PROYECTO MCC-Spain

2.2.A. RECOGIDA DE INFORMACIÓN GENERAL

La recogida de información epidemiológica fue llevada a cabo en una entrevista cara a cara por personal entrenado empleando un cuestionario epidemiológico computarizado y estructurado que incluía cuestiones sobre factores sociodemográficos, historia residencial y laboral, exposiciones ambientales retrospectivas de la vida diaria, incluyendo tomar el sol, antecedentes médicos personales y familiares, uso de medicamentos seleccionados, historia reproductiva y estilos de vida actuales y pasados (http://www.mccspain.org/wp-content/uploads/2016/07/Quest_MCCSpain.pdf).

Además se llevaron a cabo mediciones antropométricas de cadera y cintura, y se preguntó por su altura y peso en diferentes momentos de la vida, asimismo se obtuvieron muestras biológicas para su posterior análisis de acuerdo con el protocolo del estudio.

A continuación de manera más detallada, se describe la recogida y codificación de las variables de interés para la presente tesis doctoral, por su inclusión en los análisis llevados a cabo:

- Además de la edad y el sexo, como variable sociodemográfica, se consideró una variable global de nivel socioeconómico con 3 categorías; bajo,

medio y alto, calculada a partir del nivel económico y educativo de los padres al nacimiento y de los estudios alcanzados.

- Los datos autoinformados por el paciente de altura y peso, referidos a un año antes del diagnóstico para los casos o un año antes de la entrevista para los controles, se emplearon en el cálculo del IMC que se codificó de acuerdo a las categorías de la OMS.
- Para el cálculo de la media de radiación solar diaria por metro cuadrado (Kwh / m²) durante el período 1983-2005 se obtuvo a través de la red de la Agencia Nacional de Meteorología en España⁽¹⁸¹⁾. Estas medidas se usaron para estimar una puntuación de exposición al sol de por vida (S) como la suma total de las exposiciones promedio de radiación solar diaria en el lugar de residencia en el tiempo de vida (R), ponderado por el tiempo de vida en cada lugar en años (t), dividido por la edad (a) en el momento de la inclusión del estudio: $S = \sum_{i=1}^n R_i t_i / a$ $S = \sum_{i=1}^n R_i t_i / a$. S se estimó por separado para la radiación directa (las recibidas directamente del sol) y la radiación difusa (aquellas recibidas indirectamente a través de la difusión o el reflejo de la luz solar). Además, la exposición total a la radiación del sol de por vida se estimó como la suma de la radiación directa y difusa.
- En cuanto a los hábitos de vida, se recopiló información de la actividad física en el tiempo libre, teniendo en cuenta el tipo de actividad, la frecuencia en horas por semana y su duración teniendo en cuenta la hora de comienzo y finalización de cada actividad. A partir de estos datos se estimó la actividad física realizada medida en METS·hora/semana, que en promedio anual se ha realizado en los últimos 10 años de vida, a contar desde un año antes del diagnóstico o la entrevista, clasificándose a los sujetos en 4 niveles en función del nivel de actividad física realizado teniendo en cuenta las recomendaciones del Physical Activity Guidelines Advisory Committee (Sedentario = 0 METS·hora/semana; Poco Activo = 0-8 METS·hora/semana, Moderadamente Activo = 8-16 METS·hora/semana y Muy Activo > 16 METS·hora/semana)⁽¹⁸²⁾.
- Asimismo se recogió información sobre el hábito tabáquico, considerándose en los análisis de la presente tesis una variable dicotómica

en función de si se ha fumado alguna vez en la vida, o nunca se ha fumado.

- Finalmente señalar que el consumo de alcohol se calculó a partir de la ingesta referida de bebidas alcohólicas en el momento de la entrevista y en el pasado, considerándose 4 niveles en función de si nunca se ha consumido alcohol, y consumos entre 0-12 g alcohol/día, entre 12 y 47g alcohol/día y más de 48g alcohol/ día.

2.2.B. RECOGIDA DE INFORMACIÓN DIETÉTICA

Para valorar las ingestas de alimentos, a los participantes se les proporcionó un cuestionario de frecuencia alimentaria (FFQ) español validado y semicuantitativo de 140 alimentos⁽¹⁸³⁾ (ANEXO I), modificado para incluir productos regionales, métodos de cocción de carne e imágenes para establecer la preferencia de cocción.

Para el cálculo de la ingesta calórica total y de las ingestas de los distintos nutrientes, se tuvo en cuenta la composición de los alimentos descrita en los datos del Centro de Estudios Superiores en Nutrición y Dietética (CESNID) y otras fuentes específicas⁽¹⁸⁴⁾.

Las preguntas cruzadas sobre la ingesta de grupos de alimentos se usaron para ajustar la frecuencia de los alimentos ingeridos y para reducir la falsificación de grupos de alimentos con un gran número de artículos⁽¹⁸⁵⁾. La evaluación adicional de la notificación errónea incluyó la identificación de posibles sujetos que informan por debajo o por encima del uso del método de gasto de energía total previsto (pTEE). El pTEE se estimó usando ecuaciones de predicción de ingestas dietéticas de referencia, y se identificaron reportes inverosímiles sobre la base de la relación de ingestiones informadas a los requerimientos estimados (rEI: pTEE)⁽¹⁸⁶⁾.

2.2.C. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra considerando las medias y desviaciones estándares para variables continuas y los números absolutos y por-

centajes para variables categóricas. Para evaluar las diferencias entre los casos y los controles se aplicaron pruebas de chi cuadrado de Pearson para las variables cualitativas y t de Student o prueba de Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas, según correspondiera.

Asimismo, se calcularon las medias, medianas, desviaciones estándares y rangos intercuartílicos de las ingestas de calcio y vitamina D para casos y controles, tanto en total como distribuidos en función del sexo y del nivel educativo.

Para evaluar la asociación entre el CCR y las ingestas dietéticas de calcio y vitamina D, en primer lugar los valores de dichas ingestas se ajustaron en función de la ingesta calórica mediante el método de residuales de Willett⁽¹⁸⁷⁾ y dichos valores ajustados fueron categorizados en cuartiles considerando la distribución de la ingesta específica por sexo entre los controles.

Considerando el primer cuartil como categoría de referencia, se realizaron 3 modelos de regresión logística obteniéndose las ORs y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). El primer modelo sólo tenía en cuenta las variables edad, sexo, nivel socioeconómico y el área como variable de efectos aleatorios, el segundo incluyó además de las anteriores, el índice de masa corporal (IMC), los antecedentes familiares de primer grado de cáncer colorrectal, el hábito tabáquico, la ingesta de alcohol, la práctica de actividad física, y el nivel socioeconómico. En el caso de las ingestas de vitamina D se incluyó también en este modelo el score de exposición solar. Finalmente en el tercer modelo para valorar la posible interacción entre ambas ingestas, se incluyó la ingesta de vitamina D en el análisis del efecto del calcio, y la ingesta de calcio en el análisis del efecto de la vitamina D. Se calcularon valores de p de tendencia considerando la clasificación en cuartiles como una variable cuantitativa.

Para evaluar, la posible tendencia no lineal en la relación dosis-respuesta, entre las ingestas de calcio y vitamina D y el CCR, se llevaron a cabo tanto para el total de individuos como en función del sexo, modelos de cubic splines restringidos con 3 knots empleando en el ajuste del modelo todas las variables incluidas en el modelo 2 de regresión logística anteriormente descrito^(188,189). Los valores de OR representados se calcularon tomando como referencia la mediana de las ingestas en los controles del total o de cada subgrupo.

Se consideraron estadísticamente significativos los análisis con valores de p por debajo de 0,05. El análisis de los datos se realizó con el software Stata, versión 13 (StataCorp).

2.2.D. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio MCC-Spain sigue las directivas nacionales e internacionales tales como el Código Deontológico y la Declaración de Helsinki y la ley española sobre confidencialidad de datos y se obtuvo la aprobación de los comités de ética de todos los centros participantes. Todos los sujetos que aceptaron participar y cumplieron con los criterios de elegibilidad firmaron un formulario de consentimiento informado antes de la participación en el estudio. (ANEXOS II y III).

RESULTADOS

1. REVISIÓN SISTEMÁTICA/METAANÁLISIS

1.1. IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS RELEVANTES/PROCESO DE BÚSQUEDA

El algoritmo de la figura 13, muestra el resultado de la búsqueda de artículos y su selección posterior en función de los criterios de inclusión y exclusión.

Inicialmente a través de las búsquedas en las distintas bases de datos se registraron un total de 745 referencias bibliográficas, de las 324 se descartaron por ser duplicados, y 421 citas fueron evaluados, de los que 252 fueron excluidos por el título, al detectarse con claridad que el trabajo no estaba relacionado con el cáncer colorrectal y 73 trabajos fueron descartados al comprobar en el resumen que entre sus resultados no incluían el análisis de la ingesta del calcio y/o vitamina D, y su relación con el CCR, por lo que fueron 96 los artículos revisados a texto completo.

Tras la lectura detallada de los mismos, 58 fueron descartados por las siguientes razones: 2 por ser revisiones bibliográficas, 2 por tratarse de estudios de cohortes, 3 porque presentaron muestras coincidentes con otra publicación, 3 por ser estudios sobre adenomas colorrectales que no incluían tumores, 35 porque no medían variables de ingesta de calcio o vitamina D, o bien porque los resultados de asociación con el CCR no eran reportados, 9 por tratarse de estudios que analizaban el efecto de polimorfismos genéticos en la relación del CCR con el calcio o la vitamina D pero sin aportar datos sobre el efecto de estos últimos, y finalmente 5 porque presentaban datos que no eran adecuados para su inclusión en el metaanálisis.

Así, finalmente se seleccionaron 37 estudios para su inclusión en la revisión sistemática y el metaanálisis, 32 de ellos fueron estudios relacionados con la ingesta de calcio y 23 con la ingesta de vitamina D.

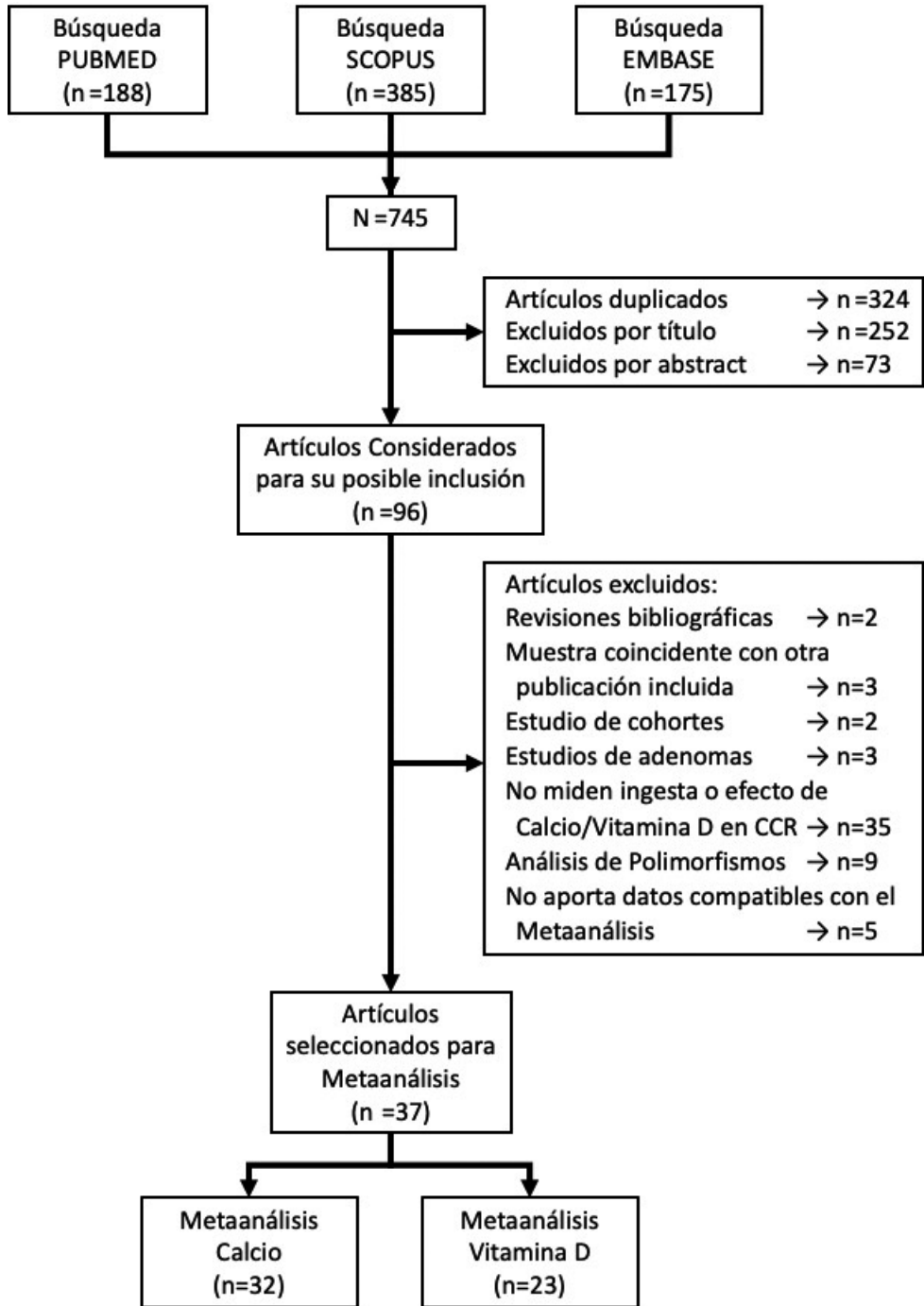


Figura 13. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y selección de artículos.

1.2. RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y DEL METAANÁLISIS

INGESTA DE CALCIO

En la tabla 4, se describen las características principales de los 32 estudios que analizaron la asociación de la ingesta de calcio con la aparición de cáncer colorrectal ^(159,190-221).

Tabla 4. Características de los 32 estudios de casos y controles incluidos en el metaanálisis sobre ingesta de calcio y riesgo de CCR.

Autor y fecha	País	Casos	Controles	Año realización	Edad	Sexo	Casos mujeres %	Local. Tumoral	Medida Empleada	NOS
MacQuart-Moulin 1986	Francia	399	399	1979-1984	65.7	Datos Mixtos	52.9%	Colorrectal	Cuartiles	M
Slattery 1988	USA	231	391	1979-1982	60.0	Hombre/Mujer	51.5%	Colon	Cuartiles	M
Lee 1989	Singapur	203	426	1985-1987	62.5	Datos Mixtos	40.4%	Colorrectal	Terciles	M
Freudenheim 1990	USA	422	422	1978-1986	64.2	Hombre/Mujer	34.4%	Recto	Cuartiles	A
Peters 1992	USA	746	746	1983-1986	61.4	Datos Mixtos	43.8%	Colorrectal	Dosis/respuesta	A
Meyer 1993	USA	424	414	1985-1989	54.4	Hombre/Mujer	43.9%	Colon	Cuartiles	A
Ferraroni 1994	Italia	1296	2024	1985-1992	54.5	Datos Mixtos	46.4%	Colorrectal	Quintiles	M
Kampman 1994	Holanda	232	259	1989-1993	62.2	Datos Mixtos	50.0%	Colon	Cuartiles	M
Boutron 1996	Francia	171	309	1985-1990	62.1	Datos Mixtos	36.2%	Colorrectal	Quintiles	M
Pritchard 1996	Suecia	569	512	1986-1988	67.7	Datos Mixtos	52.5%	Colorrectal	Cuartiles	A
DeStefani 1997	Uruguay	282	564	1993-1996	65.2	Datos Mixtos	50.0%	Colorrectal	Cuartiles	M
Ghadirian 1997	Canada	402	668	1989-1993	58.0	Datos Mixtos	50.2%	Colon	Cuartiles	M
LaVecchia 1997	Italia	1953	4154	1992-1996	58.0	Datos Mixtos	42.4%	Colorrectal	Quintiles	M
Marcus 1998	USA	512	678	1990-1991	70.0	Datos Mixtos	100%	Colorrectal	Quintiles	M
Kampman 2000	USA	1983	2400	1991-1994	64.0	Hombre/Mujer	44.8%	Colon	Quintiles	M
Levi 2000	Suiza	223	491	1992-1997	58.0	Datos Mixtos	36.0%	Colorrectal	Terciles	M
Amaral 2002	Portugal	184	435	1993-1996	58.3	Hombre/Mujer	43.5%	Colorrectal	Cuartiles	M
Satia-Abouta 2003	USA	613	996	1996-2000	66.1	Datos Mixtos	47.6%	Colon	Cuartiles	M
Fernández 2004	Italia	1225	4154	1992-1996	58.0	Hombre/Mujer	43.8%	Colon	Terciles	M
Laso 2004	España	247	296	1996-1997	61.9	Datos Mixtos	46.9%	Colorrectal	Terciles	M
Slattery 2004	USA	947	1197	1991-1994	62.0	Hombre/Mujer	41.3%	Recto	Cuartiles	M
Wakai 2006	Japón	507	2535	2001-2004	61.6	Datos Mixtos	41.8%	Colorrectal	Cuartiles	M
Mizoue 2008	Japón	836	831	2000-2003	61.0	Datos Mixtos	40.0%	Colorrectal	Quintiles	A
Theodoratou 2008	UK	2070	2634	1999-2006	62.4	Datos Mixtos	42.7%	Colorrectal	Quintiles	B
Jenab 2010	Jordania	1220	1222	1992-1998	58.3	Datos Mixtos	50.3%	Colorrectal	Quintiles	M
Van Lee 2011	Australia	854	958	2005-2007	64.6	Datos Mixtos	38.8%	Colorrectal	Quintiles	M
Banqué 2012	España	245	490	2007-2009	64.0	Datos Mixtos	37.8%	Colorrectal	Terciles	M
Key 2012	UK	565	1951	*1946-2011	61.8	Datos Mixtos	53.0%	Colorrectal	Cuartiles	M
Sun 2012	Canada	1760	2481	**1997-2006	60.5	Datos Mixtos	46.9%	Colorrectal	Quintiles	A
Galas 2013	Polonia	1406	853	2000-2012	54.8	Datos Mixtos	43.4%	Colon/Recto/ Colorrectal	Dosis/respuesta	M
Han 2015	Corea	922	2766	2010-2013	58.0	Hombre/Mujer	32.3%	Colorrectal	Cuartiles	B
Tayyem 2015	Jordania	168	248	2010-2012	51.4	Datos Mixtos	52.6%	Colorrectal	Cuartiles	M

* El estudio analiza 7 muestras recogidas en los periodos (1993-1997 y 2006-2011), 1993-2001, 1977-2009, 1995-1998, 1946-1971, 1980-1984 y 1985-1988.

** El estudio analiza 3 muestras diferentes recogidas en los periodos 1997-2000 y 2003-2006 y 1999-2003

Todos los trabajos tenían un diseño de tipo casos y controles, pero tres de los artículos se basaban en estudios de casos y controles anidados sobre estudios de cohortes^(212,216,221).

Los tamaños muestrales empleados en los estudios tuvieron de media 546 casos y 930 controles, con un rango desde los 168 hasta los 2.070 en los casos y con un rango desde los 248 hasta los 4.154 en los controles. Mientras que la duración media de realización de los trabajos fue de 3,8 años, con un rango entre 1 y 12 años de duración.

Según la localización geográfica de los trabajos, el continente con más estudios fue Europa con 16 trabajos, incluyendo un trabajo realizado en Jordania dado que presentaba mayor similitud en las ingestas respecto a los estudios llevados a cabo en Europa que respecto a los de Asia, mientras que 11 provinieron de América y Australia, también agrupados por su similitud en las ingestas, y 4 fueron originarios de Asia.

La media de edad de los estudios osciló entre los 51,4 años en la población más joven estudiada ⁽²²¹⁾ y los 70 años en la de mayor edad⁽²⁰³⁾. Respecto a la localización tumoral, la mayoría de los estudios dieron datos diferenciados sobre cáncer de colon exclusivamente, cáncer de recto o ambos (16), en 11 estudios se aportaron datos mixtos o combinados sobre CCR, y en 9 trabajos los datos aportados fueron sobre CCR, cáncer de colon y de recto. En relación con la estratificación por sexo solo se obtuvieron datos por separado para ambos sexos en 8 estudios^(191,193,195,204,206,208,209,220).

En todos los trabajos se calculó la ingesta de calcio a partir del consumo de alimentos recogida mediante un cuestionario de frecuencia semicuantitativo, que se pasaba a los participantes en el estudio mediante una entrevista llevada a cabo por personal entrenado. Para analizar el efecto de la ingesta de calcio en la aparición del CCR, la mayoría de los trabajos llevaron a cabo subdivisiones de los niveles de ingesta en intervalos, utilizando cuartiles en 15, quintiles en 10 y terciles en 5. Solo en dos trabajos se midió el efecto considerando la ingesta de manera cuantitativa en miligramos de calcio ingerido^(194,219).

De manera general todos los estudios incluyen como variables de ajuste en el cálculo de las odds ratios: edad, sexo y energía total ingerida. Otras variables

que se incluyeron en diferentes estudios fueron: nivel de educación, estado civil, ingresos, religión, índice de masa corporal, peso, actividad física general y en el tiempo libre, ingesta de proteínas, verduras, grasas, fibra, carne roja, frutas, alcohol, vitamina D, folato, ácido ascórbico, β -carotenoides, retinol, toma de aspirina y AINE's, historia familiar de cáncer de colon y en el caso de las mujeres número de embarazos.

El análisis de la calidad de los artículos, detectó 24 trabajos con calidad media, 7 con calidad alta y 2 con calidad baja de acuerdo con la escala de Newcastle-Ottawa⁽¹⁷²⁾.

1.2.A. RESULTADOS DE LA INGESTA DE CALCIO

Los 32 estudios incluidos aglutinaron un total de 24.353 casos de cáncer colorrectal, y 30.650 controles. De los 32 trabajos estudiados, en 12 de ellos se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de un efecto protector de la ingesta de calcio sobre la aparición del CCR^(190-195,207,212,218-220), en 19 de ellos no se encontró un efecto significativo, y tan solo el estudio de Tayyem et al.⁽²²¹⁾ en Jordania, encontró un aumento significativo del riesgo de CCR asociado a un consumo de calcio más elevado.

El análisis mostró una heterogeneidad alta entre los estudios ($I^2 = 76,1\%$, $p < 0,001$), con un resultado global OR de 0,94 con IC 95% (0,91-0,96), este dato sugiere una reducción de un 6% en la probabilidad de aparición de CCR por cada 300 mg de calcio ingerido al día (Figura 14).

Ingesta de calcio (300mg/día) y riesgo de CCR

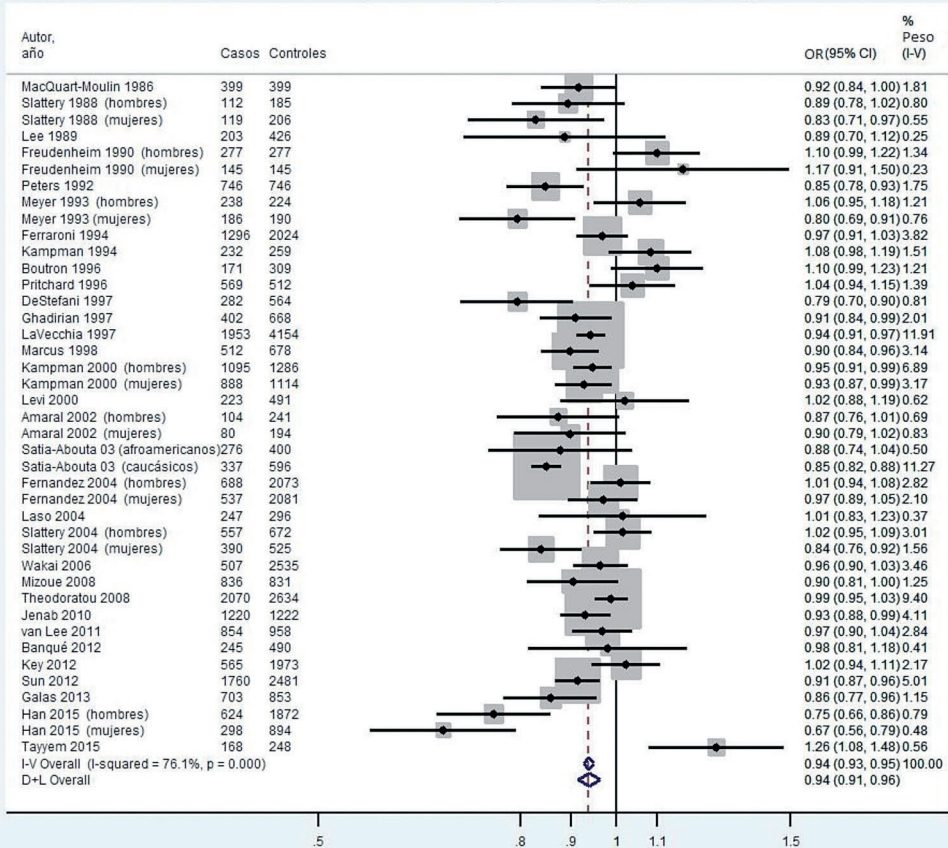


Figura 14. Forest plot para los OR del CCR por cada 300 mg/día de ingesta de calcio.

Los análisis por subgrupos realizados mostraron en primer lugar que la calidad de los estudios no generaba diferencias significativas entre los mismos ($p=0,625$), por lo que no se consideró la necesidad de eliminar ningún estudio en el resto de análisis. Por otro lado, tal y como muestra la figura 15, tan solo 8 estudios aportaron datos de OR separadas en función del sexo, observándose como resultado global una OR en hombres de 0,97 con IC 95% (0,94-1,00), mientras que en las mujeres la OR fue de 0,89 con IC 95% (0,86-0,93) mostrando un efecto protector mayor y estadísticamente significativo.

Ingesta de calcio (300mg/día) y riesgo de CCR según sexo

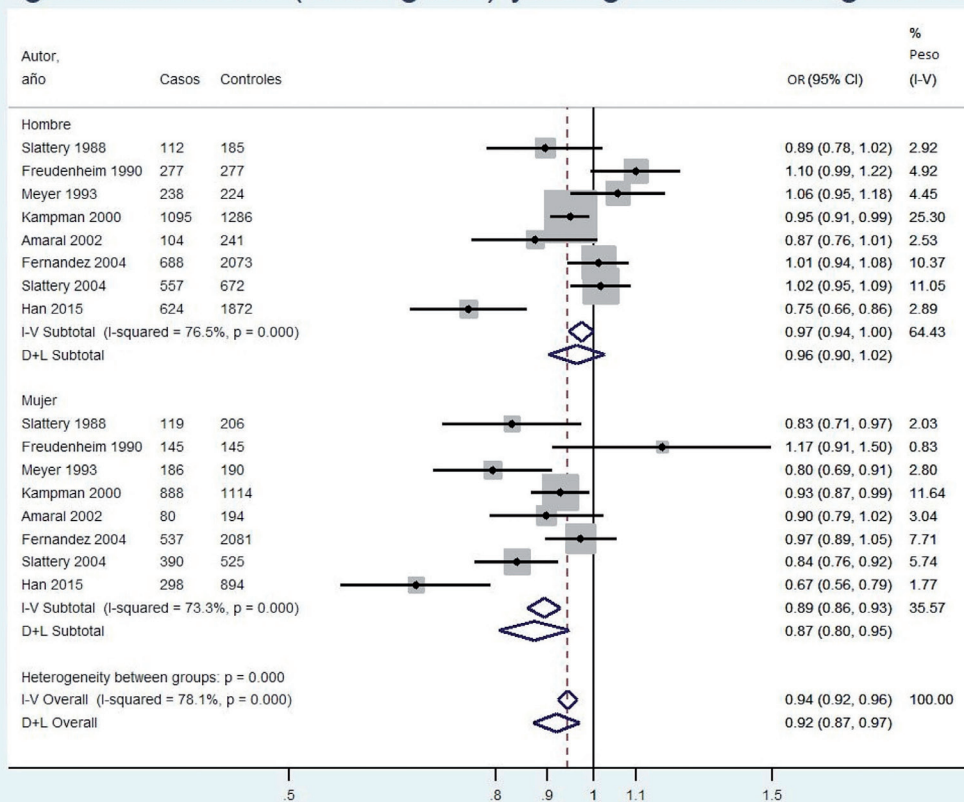


Figura 15. Forest plot para los OR del CCR por cada 300 mg/día de ingesta de calcio, según sexo.

Cuando se analizó el efecto de la ingesta de calcio realizando un análisis de subgrupos según la localización tumoral, se detectó una OR global de 0,91 con IC de 95% (0,90-0,93) mostrando un efecto reductor de riesgo de cáncer en el colon. Sin embargo, para el cáncer de recto, el análisis mostró una OR de 0,98 con IC de 95% (0,94-1,03), no mostrando reducción significativa del riesgo (Figura 16).

Ingesta de calcio (300mg/dia) y riesgo de CCR según localización tumoral

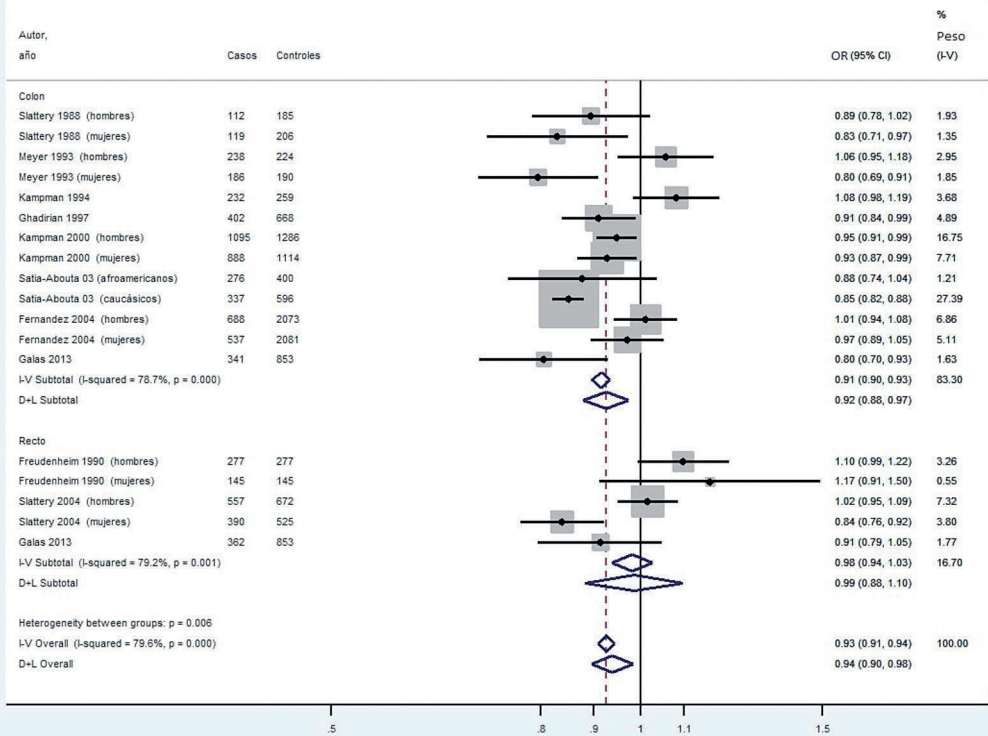


Figura 16. Forest plot para los OR del CCR por cada 300 mg/día de ingesta de calcio, según localización tumoral.

Finalmente se valoró el posible efecto de las zonas geográficas donde se llevaron a cabo los estudios en los resultados obtenidos, observándose en el metaanálisis que en todos los casos se obtuvieron resultados que indicaban un efecto protector si bien los estudios realizados en Europa muestran un efecto más débil, con una OR global de 0,97 (0,95-0,99), mientras que los estudios de América y Australia, con una OR global de 0,91 (0,89-0,92), y especialmente los de Asia con valores de OR de 0,89 (0,88-0,96), mostraron un efecto mucho mayor de reducción de riesgo de CCR asociado al consumo de calcio (Figura 17).

Ingesta de calcio (300mg/día) y riesgo de CCR según continentes

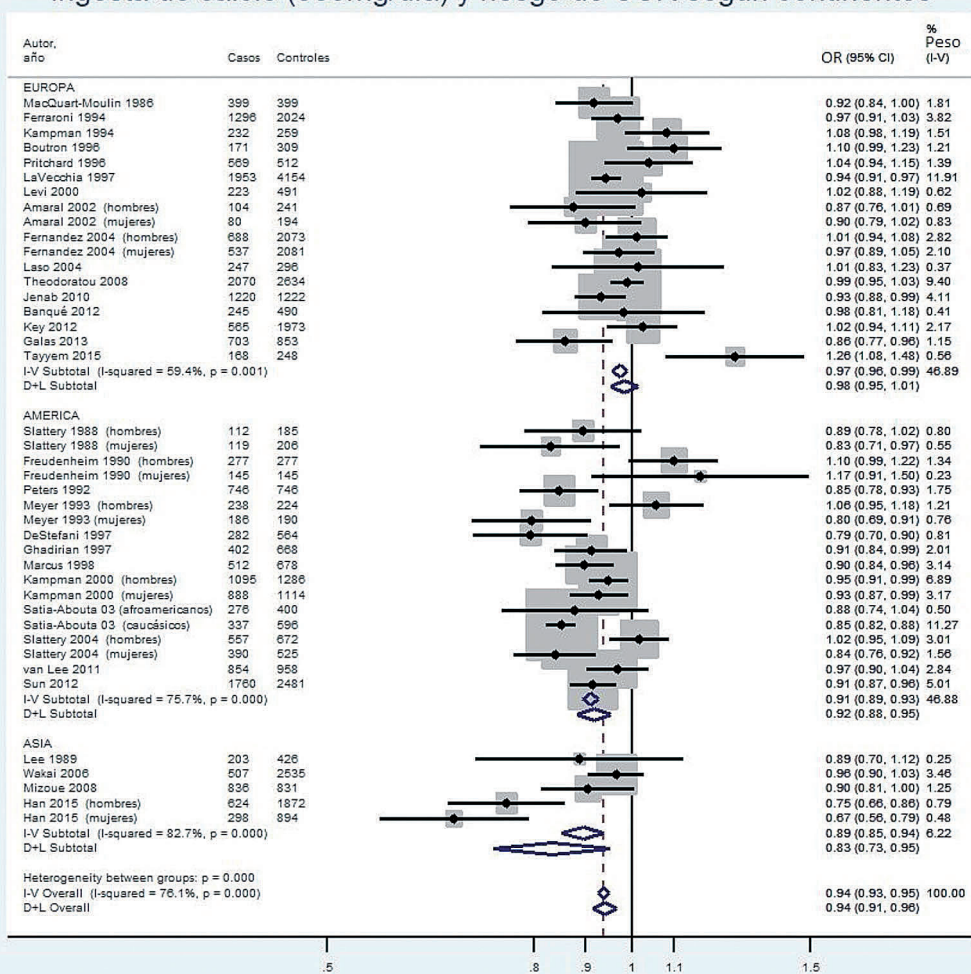


Figura 17. Forest plot para los OR del CCR por cada 300 mg/día de ingesta de calcio, según localización geográfica.

Los análisis de ingestas basales de calcio en función de los distintos territorios, mostraron una clara correlación entre las medianas de dichas ingestas en los estudios y las zonas geográficas consideradas, tal y como se observa en la figura 18.

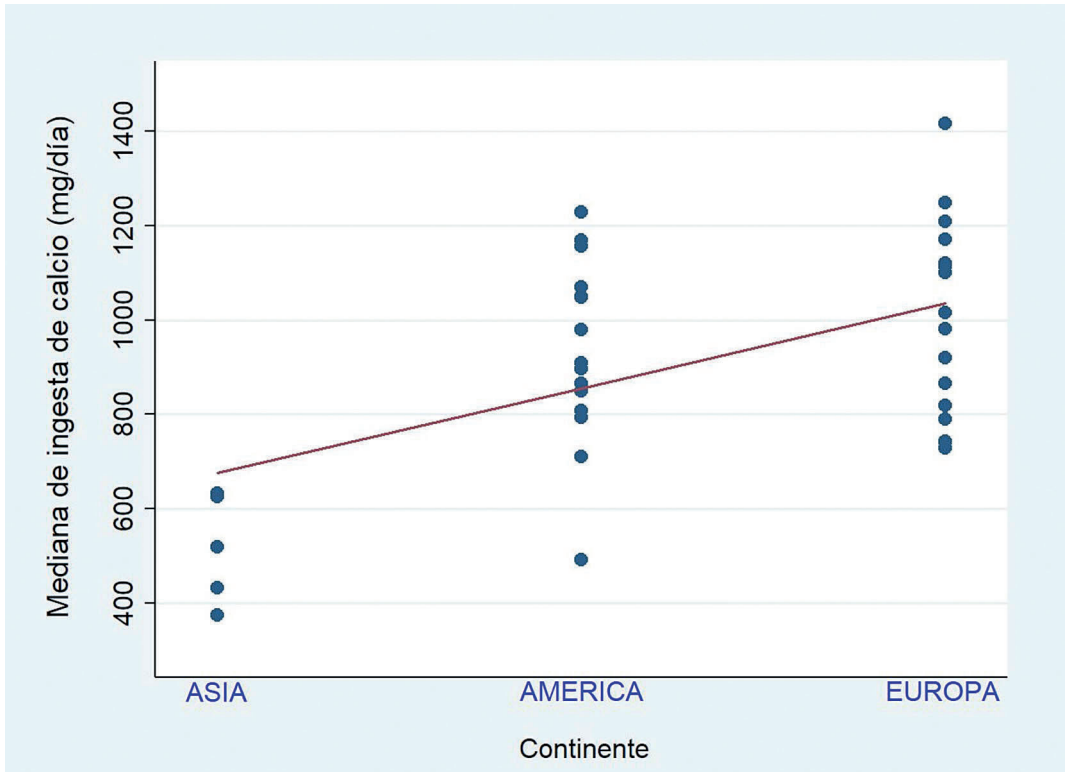


Figura 18. Relación entre mediana de ingesta basal de calcio y continente.

En este mismo sentido, el análisis de metarregresión realizado mostró que los niveles basales poblacionales de ingesta de calcio tenían un efecto estadísticamente significativo ($p=0,003$) en los resultados obtenidos en los análisis explicando aproximadamente el 25% de la variabilidad existente entre estudios en el efecto del calcio en la aparición de cáncer colorrectal.

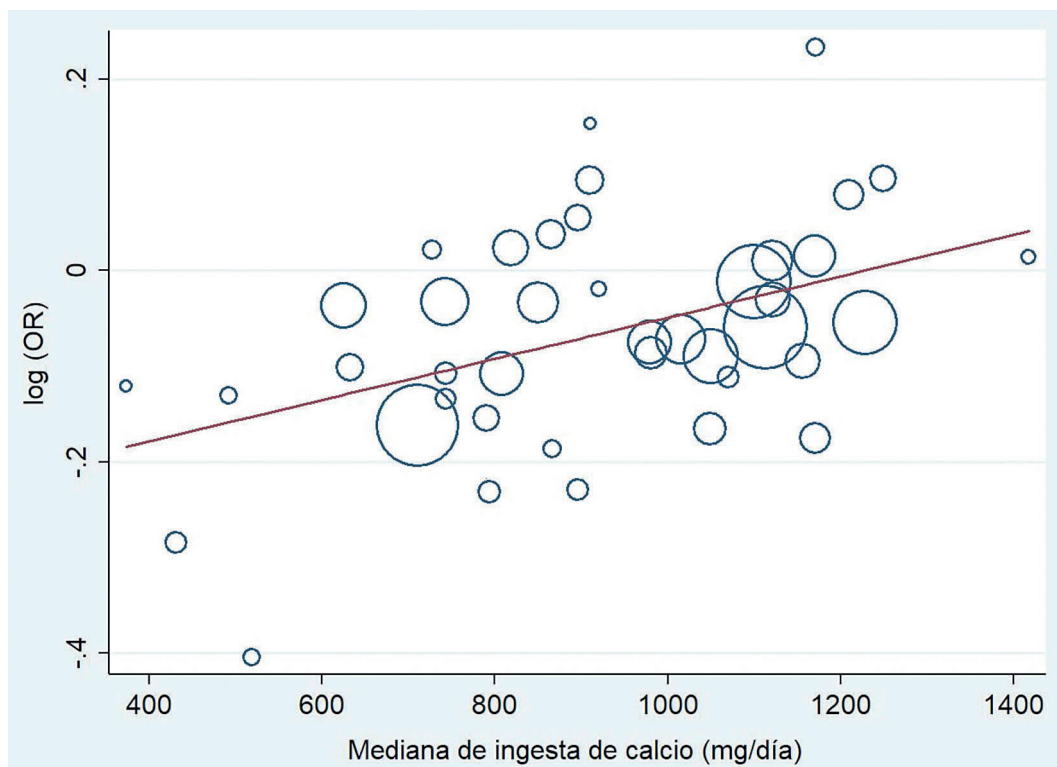


Figura 19. Metarregresión sobre niveles basales de ingesta de calcio y su efecto protector esperado.

INGESTA DE VITAMINA D

La tabla 5 muestra las características más relevantes de los 23 estudios incluidos en la revisión sobre la asociación de la ingesta dietética de vitamina D y su asociación con el CCR^(159,194,196,198,199,202-205,209,210-212,214,216,218,221,223-228).

Tabla 5. Características de los 23 estudios de casos y controles incluidos en el metaanálisis sobre ingesta de vitamina D y riesgo de CCR.

Autor y fecha	País	Casos	Controles	Año realización	Edad	Sexo	% Mujeres casos	Local. Tumoral	Medida Empleada	Calidad NOS
Peters 1992	USA	746	746	1983-1986	61.4	Datos mixtos	43.8%	Colorrectal	Dosis/respuesta	A
Ferraroni 1994	Italia	1326	2024	1985-1992	54.5	Datos mixtos	46.4%	Colorrectal	Quintiles	M
Olsen 1994	Dinamarca	49	362	1986-1990	66,6	Datos mixtos	42.0%	Colorrectal	Terciles	M
Boutron 1996	Francia	172	309	1985-1990	62.1	Datos mixtos	36.2%	Colorrectal	Quintiles	M
Pritchard 1996	Suecia	569	512	1986-1988	67.7	Datos mixtos	52.5%	Colorrectal	Cuartiles	A
LaVecchia 1997	Italia	1816	4150	1992-1996	58.0	Datos mixtos	42.4%	Colorrectal	Quintiles	M
Marcus 1998	USA	511	3390	1990-1991	65.0	Mujeres	100%	Colorrectal	Quintiles	M
Kampman 2000	USA	1966	2392	1991-1994	64.0	Hombres/Mujeres	44.8%	Colon	Quintiles	M
Levi 2000	Suiza	223	491	1992-1997	58.0	Datos mixtos	36.0%	Colorrectal	Terciles	M
Laso 2004	España	247	295	1996-1997	61.9	Datos mixtos	46.9%	Colorrectal	Terciles	M
Slattery 2004	USA	922	1196	1991-1994	62.0	Hombres/Mujeres	41.3%	Recto	Cuartiles	M
Wakai 2006	Japón	507	2535	2001-2004	61.6	Datos mixtos	41.8%	Colon/Recto/Colorrectal	Cuartiles	M
Mizoue 2008	Japón	836	831	2000-2003	61.0	Datos mixtos	40.0%	Colorrectal	Quintiles	A
Theodoratou 2008	Escocia	2070	2793	1999-2006	62.4	Datos mixtos	42.7%	Colorrectal	Quintiles	B
Lipworth 2009	Italia	1953	4154	1992-1996	59.3	Datos mixtos	43,80%	Colorrectal	Deciles	M
Jenab 2010	Multicéntrico	1220	1222	1992-1998	58.3	Datos mixtos	50.3%	Colorrectal	Quintiles	M
Slattery 2010	USA	940	1192	*1997-2001	61,5	Datos mixtos	42.9%	Recto	Terciles	B
Banqué 2012	España	245	390	2007-2009	64.0	Datos mixtos	37.8%	Colorrectal	Terciles	M
Key 2012	UK	565	1951	**1946-2011	61.8	Datos mixtos	53.0%	Colorrectal	Cuartiles	M
Sun 2012	Canada	1760	2481	***1997-2006	60.5	Datos mixtos	46.9%	Colorrectal	Quintiles	A
Rosato 2013	Italia y Suiza	329	1361	1985-2009	38,3	Datos mixtos	52,0%	Colorrectal	Terciles	M
Ashmore 2015	USA	1012	1080	*2006-2011	64.3	Datos mixtos	ND (48.4%)	Colorrectal	Cuartiles	M
Tayyem 2015	Jordania	169	248	2010-2012	51.4	Datos mixtos	52.6%	Colorrectal	Cuartiles	M

* Datos extraídos de otros artículos que emplean la misma muestra.

** El estudio analiza 7 muestras recogidas en los períodos (1993-1997 y 2006-2011), 1993-2001, 1977-2009, 1995-1998, 1946-1971, 1980-1984 y 1985-1988.

*** El estudio analiza 3 muestras diferentes recogidas en los períodos 1997-2000 y 2003-2006 y 1999-2003

Todos los trabajos tenían un diseño de tipo casos y controles, pero en tres de ellos se trató de estudios de casos y controles anidados, bien sobre un ensayo clínico⁽²²⁸⁾, sobre un estudio de cohortes⁽²¹²⁾, o sobre una agrupación de 7 cohortes⁽²¹⁶⁾. Los tamaños muestrales de los trabajos tuvieron un valor promedio de 805 casos y 1.515 controles con un rango desde los 49 hasta los 2.070 en los casos, y desde los 248 hasta los 4.154 en los controles. El tiempo medio de duración de los trabajos fue de 4,1 años, con rango que iba de 1 año en los casos de menor duración ^(203,224) a 14 años en el trabajo que presentaba mayor período de estudio⁽²²⁶⁾. En cuanto a la localización geográfica de los estudios, 13 de ellos fueron llevados a cabo en Europa y Oriente Medio, 9 en América y tan solo un trabajo en Asia.

La media de edad de los participantes en los estudios osciló entre los 38,3 años que presentaba el trabajo de Rosato et al. (2013), sobre casos de CCR de inicio precoz⁽²²⁶⁾, y los 67,7 años en la población de estudio de mayor edad⁽¹⁹⁹⁾. La mayoría de los estudios mostraban resultados combinados en función del sexo, estando disponibles datos del efecto de la vitamina D en el CCR estratificados según el sexo de los participantes en tan solo 4 trabajos^(203, 204, 209).

Según la localización tumoral, 11 de los estudios aportaron datos mixtos sobre CCR, en 8 casos se dieron datos diferenciados sobre cáncer de colon o recto o de ambos, y en 4 trabajos los datos aportados incluían tanto los datos globales como por separado para el cáncer de colon y de recto.

De modo similar a lo descrito para el calcio, la ingesta de vitamina D en la dieta se valoró a través de cuestionarios semicuantitativos de frecuencia de consumo de alimentos, a partir de los cuales se estimó la cantidad de vitamina D ingerida. La mayoría de los trabajos llevaron a cabo subdivisiones de los niveles de ingesta de vitamina D en intervalos, utilizándose el quintil en 9 artículos, el cuartil en 6, el tercil en 6 y el decil en uno de los artículos. Además, un trabajo valoró directamente el efecto asociado a una cantidad fija en microgramos de vitamina D ingerida⁽²²⁵⁾.

Como variables de ajuste en el cálculo de las odds ratios, de manera general en todos los artículos se incluyó igualmente: edad, sexo y energía total ingerida o ingesta calórica. Al igual que para el calcio, otras variables fueron incluidas como variables de ajuste en los modelos de regresión empleados en algunos de

los artículos entre las que se incluyeron: nivel de educación, estado civil, ingresos, religión, índice de masa corporal, peso, actividad física general y en el tiempo libre, ingesta de proteínas, verduras, grasas, fibra, carne roja, frutas, alcohol, vitamina D, folato, ácido ascórbico, β -carotenoides, retinol, toma de aspirina y AINE's, historia familiar de cáncer de colon y en el caso de las mujeres número de embarazos.

En relación con la calidad de los estudios incluidos, la clasificación de acuerdo a la escala Newcastle-Ottawa caracterizó 4 estudios como de calidad alta, 17 de calidad media y 2 de calidad baja.

1.2.B. RESULTADOS DE LA INGESTA DE VITAMINA D

Los 23 estudios incluidos en el metaanálisis sobre el efecto de la vitamina D en la aparición del CCR, aglutinaron un total de 19.076 casos de cáncer colorrectal y 36.746 controles. Al llevar a cabo dicho metaanálisis se observó que el artículo publicado por Tayyem et al.⁽²²¹⁾ presentaba un resultado "outlier" respecto al resto de estudios, por lo que tras valorar su efecto en el metaanálisis y ver que no generaba una gran variación en el valor de OR global, pero si reducía la heterogeneidad entre los estudios, se decidió que fuera excluido de los análisis.

En el análisis individual de las OR de los estudios incluidos, hubo 5 trabajos que encontraron un efecto estadísticamente significativo de la ingesta de vitamina D como reductora de riesgo frente al CCR^(199,202,211,214,225), y un único trabajo que señalaba un papel como factor de riesgo para la ingesta de vitamina D, incrementando el riesgo de sufrir CCR⁽²⁰⁵⁾. El resto de artículos no son concluyentes en sus resultados, si bien la gran mayoría tienden a sugerir un posible efecto protector.

El metaanálisis, cuyo forest-plot se muestra en la figura 20, nos indica que se obtuvo una OR global de 0,96 con IC 95% (0,95-0,98) de acuerdo con el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird, similar a la obtenida cuando se incluía el estudio de Tayyem et al.⁽²²¹⁾. Este dato sugiere que un aumento de 100 UI en la ingesta de vitamina D al día reduce la probabilidad de riesgo de aparición de cáncer colorrectal en un 4%.

Ingesta de VIT D (100 UI/día) y riesgo de CCR

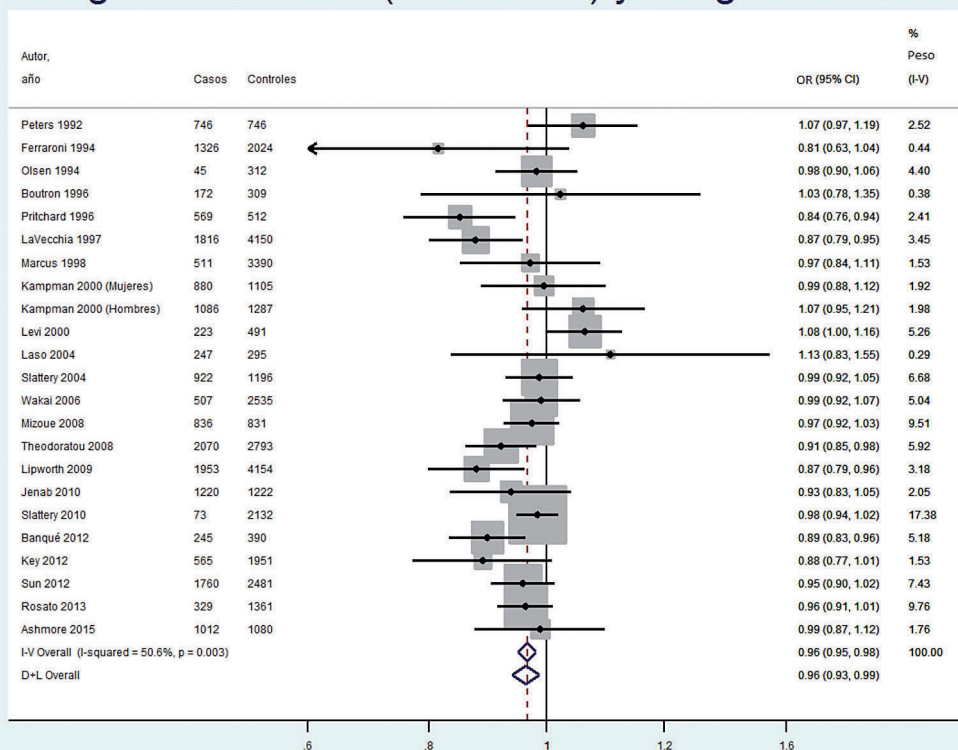


Figura 20. Forest plot para los OR del CCR por cada 100 UI/día de ingesta de vitamina D.

En cuanto a los análisis por subgrupos, el metaanálisis estratificado en función de la calidad de los trabajos, no mostró diferencias significativas entre los grupos constituidos según este criterio ($p=0,995$).

Respecto al análisis estratificado según el sexo, se observó que en los hombres la OR fue de 1,04 (IC 95%:0,99-1,10), con una tendencia al incremento del riesgo de CCR con el aumento de la ingesta, mientras que en mujeres la OR fue de 0,97 (IC 95%:0,92-1,03), con una tendencia reductora de riesgo aunque sin alcanzar efecto protector (Figura 21), si bien esta diferencia en los resultados entre hombres y mujeres no fue estadísticamente significativa de acuerdo con el análisis de la heterogeneidad entre grupos. ($p=0,112$).

Ingesta de VIT D (100 UI/día) y riesgo de CCR según sexo

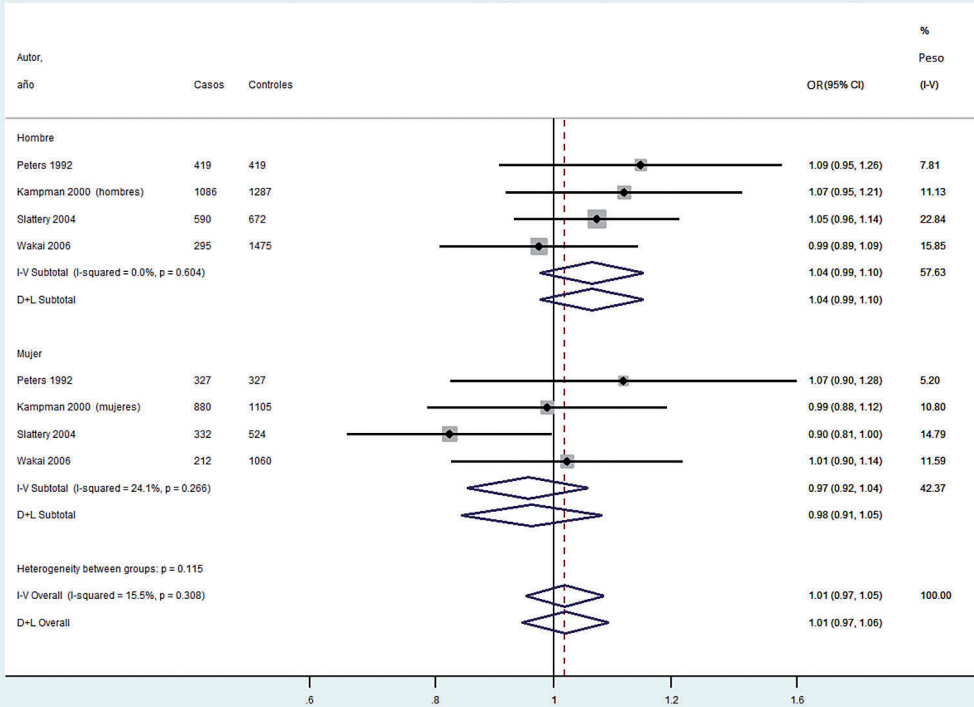


Figura 21. Forest plot para los OR del CCR por cada 100 UI/día de ingesta de vitamina D, según sexo.

Cuando se evaluaron los resultados obtenidos en función de la localización geográfica (Figura 22), se observaron diferencias significativas entre continentes ($p=0,012$), de modo que mientras los estudios realizados en Europa sí reflejan un efecto reductor de la ingesta de vitamina D sobre el riesgo de padecer CCR con una OR de 0,94 (0,91-0,96) estadísticamente significativo, los resultados no son concluyentes para América y Asia, con unas OR globales de 0,99 (0,96-1,01) y de 0,98 (0,93-1,02) respectivamente.

Ingesta de VIT D (100 UI/día) y riesgo de CCR según continentes

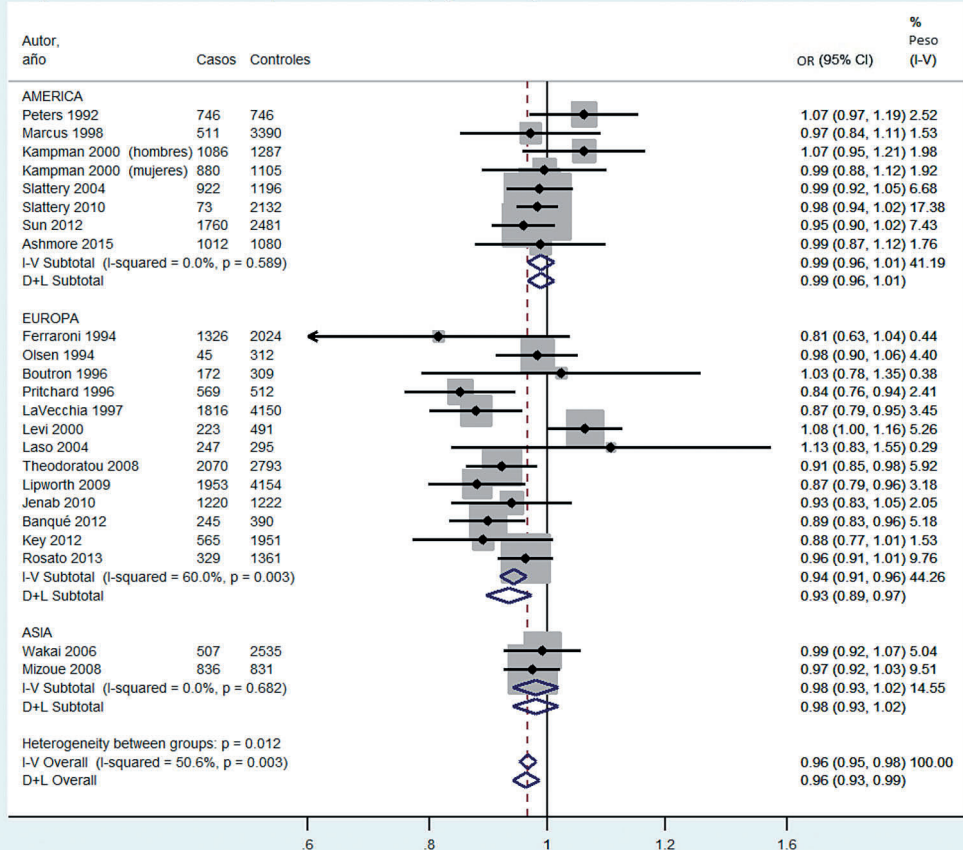


Figura 22. Forest plot para los OR del CCR por cada 100 UI/día de ingesta de vitamina D, según localización geográfica.

A la hora de interpretar este resultado, al analizar la ingesta de vitamina D de cada continente, las medianas de los niveles de los controles mostraron una tendencia a un mayor consumo de vitamina D en las poblaciones asiáticas y menores en las poblaciones europeas, con valores intermedios para los estudios realizados en América (Figura 23), si bien la metarregresión para valorar la influencia de las ingestas habituales en la población en el efecto de la vitamina D sobre la aparición de CCR, sugirió que dicha influencia no es relevante a la hora de valorar las diferencias encontradas entre los diferentes estudios ($p=0,618$) (Figura 24).

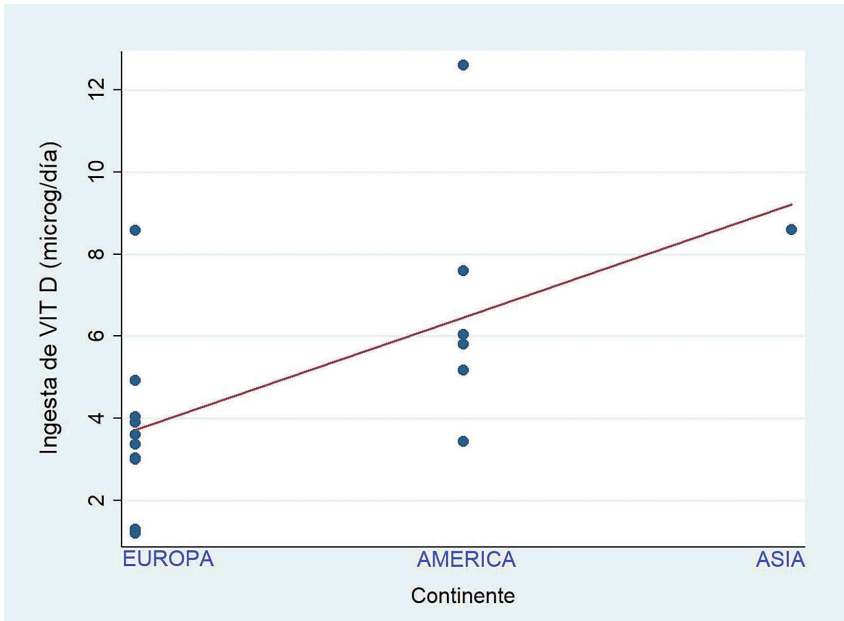


Figura 23. Relación entre mediana de ingesta basal de vitamina D y continente.

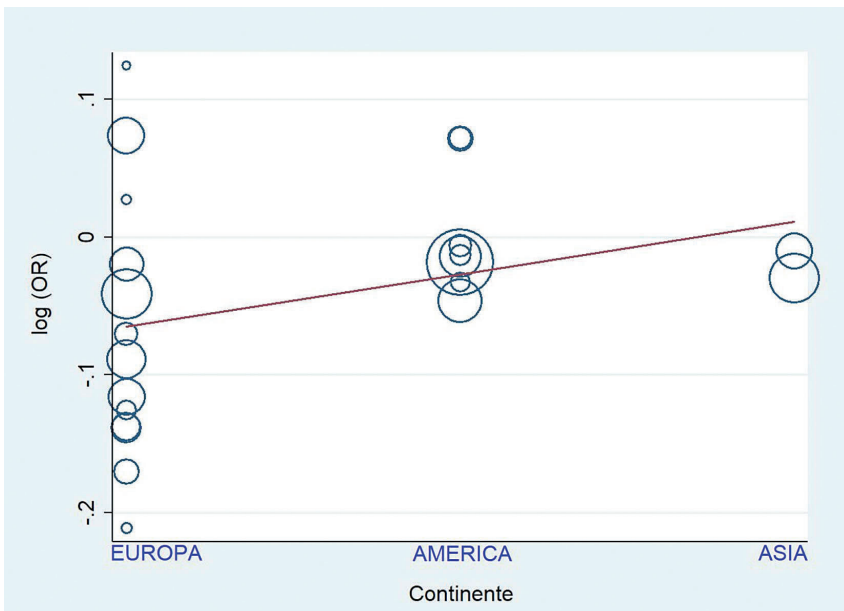


Figura 24. Meta-regresión sobre el efecto protector esperado de la ingesta de vitamina D, según el continente.

1.2.C. ANÁLISIS DE SESGOS DE PUBLICACIÓN

Los resultados obtenidos al emplear las pruebas de Egger ($p=0,870$) y de Begg ($p=0,452$), para valorar la existencia de sesgos de publicación en los estudios sobre el efecto de la ingesta de calcio en la aparición de CCR, sugieren que no existen sesgos de publicación, si bien el funnel-plot mostró cierta asimetría (Figura 25).

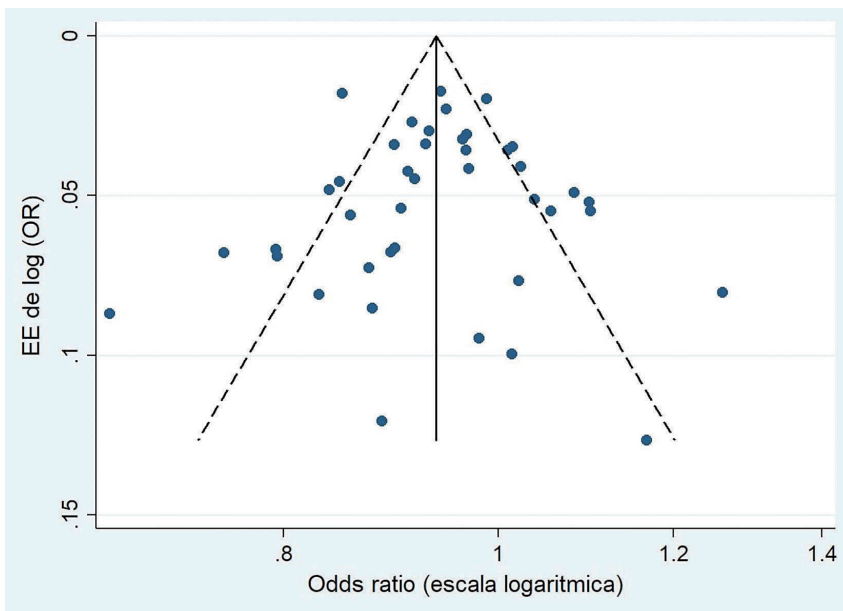


Figura 25. Funnel Plot para descartar sesgos de publicación en los estudios de ingesta de calcio.

En el caso de los artículos sobre el efecto de la vitamina D en la aparición de CCR, tampoco se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ni en el test de Egger ($p=0,901$) ni en el test de Begg ($p=0,613$), lo que se ratifica con la distribución de los artículos en el funnel-plot (Figura 26).

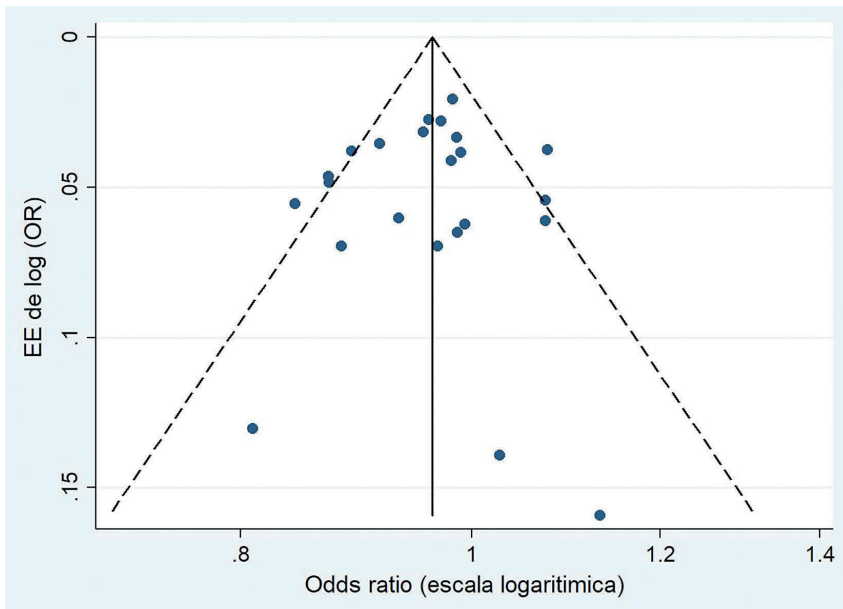


Figura 26. Funnel Plot para descartar sesgos de publicación en los estudios de ingesta de vitamina D.

2. CASOS Y CONTROLES MCC-Spain

2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Un total de 2.139 casos de cáncer colorrectal y 3.948 controles participantes en el estudio MCC-Spain cumplieron los criterios para su inclusión en los estudios sobre el efecto del calcio y la vitamina D.

En la tabla 6 se presentan las características de los casos y controles participantes, observándose que existen diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles para todas las variables descritas. Así, se observó una mayor proporción de hombres entre los casos (63,8%) que entre los controles (51,1%), así como una mayor edad promedio entre los casos ($67,0 \pm 10,8$ vs $63,3 \pm 11,8$) y un mayor nivel educativo entre los controles con porcentajes más alto de personas con estudios secundarios o universitarios, y que la proporción de personas con antecedentes familiares entre los casos es casi el doble que entre los controles (16,4% vs 8,3%).

En cuanto a las variables asociadas a la dieta cabe destacar una mayor ingesta calórica, de alcohol y de carnes rojas en los casos, y de verduras en los controles. También se observó una mayor proporción de personas con sobrepeso y obesidad o con baja actividad física entre los casos, que entre los controles, mientras que por el contrario los AINEs tuvieron una proporción mayor de consumidores entre los controles.

Tabla 6. Características sociodemográficas, hábitos de vida y de consumo de la población incluida en el estudio de MCC-Spain.

Sexo		Controles n(%)	Casos n(%)	p
Sexo	Hombre	2017 (51,1%)	1364 (63,8%)	<0,001
	Mujer	1931 (48,9%)	775 (36,2%)	
Nivel Educativo	Menos de Primaria	737 (18,7%)	688 (32,2%)	<0,001
	Primaria	1278 (32,4%)	806 (37,7%)	
	Secundaria	1118 (28,3%)	425 (19,9%)	
	Universidad	815 (20,6%)	220 (10,3%)	
IMC	<18,5 Kg/m ²	46 (1,3%)	22 (1,3%)	<0,001
	18,5-25 Kg/m ²	1307 (37,3%)	510 (29,5%)	
	25-30 Kg/m ²	1427 (40,7%)	758 (43,8%)	
	>30 Kg/m ²	723 (20,6%)	441 (25,5%)	
Actividad física	0	1529 (38,7%)	969 (45,3%)	<0,001
	0-8 METS·h/sem	597 (15,1%)	258 (12,1%)	
	8-16 METS·h/sem	471 (11,9%)	203 (9,5%)	
	>16 METS·h/sem	1351 (34,2%)	709 (33,1%)	
Consumo de tabaco	Sí	1744 (44,2%)	878 (41,1%)	0,017
	No	2198 (55,8%)	1260 (58,9%)	
Antecedentes familiares de CCR	Sí	3617 (91,6%)	1789 (83,6%)	<0,001
	No	331 (8,3%)	350 (16,4%)	
Consumo de alcohol	0	555 (16,0%)	339 (18,1%)	<0,001
	0-12 g/día	1567 (45,1%)	606 (32,3%)	
	12-48 g/día	973 (28,0%)	575 (30,7%)	
	>48 g/día	381 (11,0%)	354 (18,9%)	
Consumo de AINES	Sí	1796 (45,5%)	768 (35,9%)	<0,001
	No	2152 (54,5%)	1371 (64,1%)	
Edad (años)		(Media±DE) 63,25±11,77	(Media±DE) 67,00±10,83	<0,001
Ingesta energética (Kcal/día)		1901,72±641,86	2020±710,27	<0,001
Ingesta de verduras (g/día)		189,55±122,40	175,33±112,13	<0,001
Ingesta de carnes rojas y procesadas (g/día)		62,60±39,32	74,56±49,15	<0,001
Score de exposición solar		4,43±0,53	4,48±0,50	<0,001

2.2. INGESTAS

Tal y como muestra la tabla 7, los niveles de ingesta de calcio entre los hombres fue similar entre casos y controles con una mediana de 878 mg/día (692,8-1.131,3) para los casos y de 870 mg/día (682,0-1.109,3) para los controles, mientras que en las mujeres la mediana fue claramente superior entre los controles con 904 mg/día (708,9-1.125,8) que entre los casos donde se situó en los 862 mg/día (680,7-1.091,9).

Tabla 7. Ingestas de calcio en los casos y controles participantes y distribución por rango de edad y nivel de estudios.

			CONTROLES		CASOS	
			Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
General		Media±DE	912,9±349,1	931,9±335,3	937,6±365,9	905,5±329,9
		Mediana	870,3	903,8	877,9	862,3
		(RIQ)	(682,0-1109,3)	(708,9-1125,8)	(692,8-1131,3)	(680,7-1091,9)
Nivel de estudios	Menos de Primaria	Media±DE	879,3±336,8	896,1±307,5	926,1±375,2	894,3±326,9
		Mediana	831,4	869,7	861,1	850,6
		(RIQ)	(644,7-1062,5)	(683,5-1065,8)	(677,5-1113,7)	(670,7-1058,4)
	Primaria	Media±DE	934,7±373,8	932,2±309,0	962,2±386,4	905,8±341,2
		Mediana	885,3	926,1	886,5	873,5
		(RIQ)	(688,4-1127,3)	(725,9-1122,3)	(713,9-1131,7)	(678,3-1079,1)
	Secundaria	Media±DE	909,1±349,1	934,7±352,9	936,4±351,9	925,5±300,1
		Mediana	871,2	892,7	897,4	864,3
		(RIQ)	(676,9-1115,6)	(711,0-1141,8)	(684,5-1161,6)	(723,4-1118,4)
	Universidad	Media±DE	910,0±314,9	958,6±367,4	876,1±268,0	911,1±350,8
		Mediana	866,0	924,7	874,9	875,8
		(RIQ)	(698,4-1093,6)	(709,2-1150,6)	(690,1-1067,6)	(649,8-1144,2)
Edad	<45	Media±DE	869,8±340,5	896,6±350,9	1010,4±345,4	868,7±332,3
		Mediana	856,7	852,3	998,7	837,9
		(RIQ)	(632,5-1158,8)	(684,7-1080,4)	(797,6-1228,4)	(615,3-1072,7)
	45-65	Media±DE	912,8±362,9	954,9±357,5	948,1±372,1	936,1±338,8
		Mediana	857,7	927,7	880,5	891,8
		(RIQ)	(686-1103,1)	(711,0-1149,9)	(696,5-1134,5)	(698,1-1135,1)
	>65	Media±DE	915,5±339,4	916,9±294,3	927,1±362,5	884,4±321,7
		Mediana	881,4	897,9	870,4	838,1
		(RIQ)	(680,8-1113,1)	(720,1-1096,9)	(690,1-1115,1)	(672,2-1037,3)

Cuando se valoraron las diferencias existentes en dichas ingestas en función del nivel de estudios y de la edad, se observó que no existen tendencias claras en ninguno de los grupos estudiados de manera general, si bien llama la atención que en los hombres entre los controles existe una mayor ingesta de calcio a medida que aumenta la edad, mientras que la tendencia es contraria entre los casos, con un descenso de la ingesta de calcio a medida que aumenta la edad de los participantes.

Por su parte, el análisis de las ingestas de vitamina D señala que existe un mayor consumo de dicha vitamina entre los hombres con una mediana de 2,77 µg/día (1,84-3,62) para los controles y de 2,75 µg/día (1,80-3,62) para los casos, que entre las mujeres en las que los valores fueron de 2,40 µg/día (1,56-3,17) y 2,35 µg/día (1,44-3,12) respectivamente para controles y casos. El análisis en función de nivel de estudios y de edad, muestra como en el caso del calcio la existencia de pequeñas diferencias en las ingestas entre los grupos pero sin tendencias claras, siendo únicamente destacable que en los controles tanto en hombres como en mujeres se observa un descenso en las ingestas a medida que va aumentando la edad (Tabla 8).

Tabla 8. Ingestas de vitamina D en los casos y controles participantes y distribución por rango de edad y nivel de estudios.

			CONTROLES		CASOS	
			Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
General		Media±DE	2,98±1,68	2,54±1,35	2,94±1,68	2,54±1,65
		Mediana (RIQ)	2,77 (1,84-3,62)	2,40 (1,56-3,17)	2,75 (1,80-3,62)	2,35 (1,44-3,12)
Nivel de estudios	Menos de Primaria	Media±DE	2,87±1,77	2,26±1,36	2,72±1,60	2,50±1,69
		Mediana (RIQ)	2,64 (1,63-3,52)	2,16 (1,30-2,87)	2,53 (1,60-3,51)	2,28 (1,28-3,13)
	Primaria	Media±DE	2,92±1,61	2,57±1,32	3,10±1,79	2,58±1,73
		Mediana (RIQ)	2,72 (1,76-3,62)	2,46 (1,55-3,27)	2,88 (1,87-3,75)	2,30 (1,45-3,14)
	Secundaria	Media±DE	3,00±1,78	2,61±1,41	2,92±1,52	2,63±1,45
		Mediana (RIQ)	2,77 (1,90-3,59)	2,45 (1,59-3,17)	2,75 (1,94-3,56)	2,57 (1,69-3,16)
	Universidad	Media±DE	3,12±1,56	2,63±1,27	3,07±1,71	2,42±1,54
		Mediana (RIQ)	2,93 (2,06-3,78)	2,49 (1,69-3,31)	2,71 (1,86-3,79)	2,26 (1,34-3,03)
Edad	<45	Media±DE	3,34±1,90	2,62±1,19	3,00±1,60	1,88±0,93
		Mediana (RIQ)	3,07 (2,03-4,20)	2,54 (1,75-3,21)	2,72 (2,12-3,58)	1,74 (1,18-2,79)
	45-65	Media±DE	2,97±1,56	2,61±1,30	3,04±1,68	2,64±1,59
		Mediana (RIQ)	2,83 (1,92-3,60)	2,47 (1,65-3,23)	2,88 (1,93-3,66)	2,49 (1,61-3,14)
	>65	Media±DE	2,96±1,75	2,42±1,47	2,87±1,69	2,51±1,73
		Mediana (RIQ)	2,73 (1,73-3,61)	2,25 (1,38-3,08)	2,69 (1,70-3,60)	2,25 (1,28-3,17)

2.3. ASOCIACIÓN DE LA INGESTA DE CALCIO CON EL CÁNCER COLORECTAL

La tabla 9 muestra los resultados de los modelos de regresión logística para el análisis de la asociación entre la ingesta de calcio y la aparición de CCR tanto para el global de los datos, como estratificado por sexos.

En el análisis global, el modelo más simple (Modelo 1) mostró una clara reducción de la aparición del CCR en el cuartil de mayor ingesta respecto al de menor ingesta de calcio con una OR de 0,68 con IC del 95% (0,57-0,82), con una tendencia estadísticamente significativa entre los distintos cuartiles ($p < 0,001$). Aunque se observó una pequeña reducción de ese efecto cuando en el modelo se incluyeron más variables de ajuste (Modelo 2), el resultado obtenido siguió siendo claramente protector para la ingesta de calcio con una OR entre los grupos de mayor y menor ingesta de 0,75 con IC 95% (0,62-0,90) y una tendencia estadísticamente significativa de reducción a medida que se incrementa el consumo ($p = 0,003$).

Cuando se llevó a cabo el análisis estratificado en función del sexo, se observó que en las mujeres los resultados obtenidos mantienen la tendencia descrita para el análisis global, aunque con efectos más marcados en las OR obtenidas para el cuartil de mayor consumo con valores de 0,61 con IC 95% (0,45-0,85) para el Modelo 2. Mientras que en los hombres, si bien en el modelo más simple de análisis también se observó una tendencia hacia la reducción de riesgo según ingesta de calcio, dicha tendencia no se mantuvo en los modelos de análisis que incluyen otras variables de ajuste, no encontrándose resultados estadísticamente significativos para el efecto del calcio en la aparición de CCR en los varones.

Tabla 9: Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de CCR según ingesta de calcio de la dieta. Global y según sexo.

		N controles	N casos	Modelo 1 OR (IC95%)	Modelo 2 OR (IC95%)	Modelo 3 OR (IC95%)
Total	Q1	778	429	1	1	1
	Q2	778	390	0,86(0,72-1,02)	0,97(0,81-1,16)	0,97(0,81-1,16)
	Q3	778	371	0,80(0,67-0,96)	0,91(0,76-1,10)	0,91(0,76-1,10)
	Q4	778	319	0,68(0,57-0,82)	0,75(0,62-0,90)	0,75(0,62-0,90)
	p tend			<0,001	0,003	0,003
Hombres	Q1	410	281	1	1	1
	Q2	410	253	0,89(0,71-1,11)	1,03(0,81-1,30)	1,04(0,82-1,31)
	Q3	410	227	0,79(0,62-0,99)	0,92(0,72-1,16)	0,93(0,73-1,17)
	Q4	410	222	0,77(0,62-0,98)	0,87(0,68-1,10)	0,87(0,68-1,10)
	p tend			0,017	0,163	0,163
Mujeres	Q1	368	148	1	1	1
	Q2	368	137	0,82(0,61-1,10)	0,92(0,68-1,24)	0,92(0,68-1,24)
	Q3	368	144	0,87(0,65-1,17)	0,98(0,73-1,33)	0,98(0,73-1,32)
	Q4	368	97	0,56(0,41-0,76)	0,62(0,45-0,85)	0,61(0,45-0,85)
	p tend			0,001	0,01	0,01

Modelo 1: Ajustado por edad, sexo y nivel educativo.

Modelo 2: Ajustado por edad, sexo, nivel educativo, índice de masa corporal (IMC), antecedente de cáncer colorrectal, hábito tabáquico, ingesta de alcohol y actividad física.

Modelo 3: Ajustado por edad, sexo, nivel educativo, índice de masa corporal (IMC), antecedente de cáncer colorrectal, hábito tabáquico, ingesta de alcohol, actividad física e ingesta de vitamina D.

El análisis del efecto del calcio de manera separada en función de la localización tumoral (Tabla 10), indicó un efecto claramente protector en el caso del cáncer de recto, con valores de OR de 0,55 con IC de 95% (0,42-0,71) para la comparación entre el cuartil de mayor y el de menor consumo en el modelo más simple (Modelo 1) y que se mantiene en los modelos más ajustados con una OR de 0,61 con IC de 95% (0,47-0,80) para el Modelo 2, y una tendencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en ambos. En el caso del colon, si bien en el modelo más simple muestra una tendencia protectora estadísticamente significativa

($p=0,030$) con una OR de 0,79 con IC de 95% (0,64-0,99) para la comparación entre los cuartiles 4 y 1 de ingesta, cuando se incluyen más variables de ajuste en el modelo (Modelo 2), dicho efecto protector se redujo obteniendo una OR de 0,88 con IC de 95% (0,70-1,10) para la misma comparativa y no alcanzando la significación estadística ($p=0,202$).

Finalmente, destacar que la introducción como variable de ajuste de la ingesta de vitamina D (Modelo 3), no generó diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos respecto al modelo multivariante que no la incluía (Modelo 2), ni en el análisis global ni en los análisis estratificados por sexo o por localización tumoral (Tablas 9 y 10).

Tabla 10. Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de CCR según ingesta de calcio y localización del cáncer.

		N controles	N casos	Modelo 1 OR (IC95%)	Modelo 2 OR (IC95%)	Modelo 3 OR (IC95%)
Colon	Q1	778	230	1	1	1
	Q2	778	244	0,99(0,80-1,22)	1,12(0,90-1,39)	1,12(0,90-1,40)
	Q3	778	230	0,91(0,73-1,13)	1,03(0,83-1,29)	1,04(0,83-1,29)
	Q4	778	201	0,79(0,64-0,99)	0,88(0,70-1,10)	0,88(0,70-1,10)
	p tend			0,03	0,202	0,202
Recto	Q1	778	193	1	1	1
	Q2	778	141	0,69(0,54-0,89)	0,78(0,61-1,01)	0,78(0,61-1,01)
	Q3	778	138	0,67(0,53-0,86)	0,77(0,60-0,99)	0,77(0,60-0,99)
	Q4	778	115	0,55(0,42-0,71)	0,61(0,47-0,80)	0,61(0,47-0,79)
	p tend			<0,001	<0,001	<0,001

Modelo 1: Ajustado por edad, sexo y nivel educativo.

Modelo 2: Ajustado por edad, sexo, nivel educativo, índice de masa corporal (IMC), antecedente de cáncer colorrectal, hábito tabáquico, ingesta de alcohol y actividad física.

Modelo 3: Ajustado por edad, sexo, nivel educativo, índice de masa corporal (IMC), antecedente de cáncer colorrectal, hábito tabáquico, ingesta de alcohol, actividad física e ingesta de vitamina D.

Los análisis de la asociación entre la ingesta de calcio considerada como una variable continua y la aparición de CCR mediante cubic splines consideran-

do como valor de referencia la mediana de la ingesta de calcio, mostraron un descenso progresivo y mantenido del riesgo de CCR a medida que aumenta la ingesta de calcio (Figura 27), tanto para el global de los participantes como para los hombres, mientras que en las mujeres ese efecto protector se hace mucho más pronunciado en aquellas que realizan ingestas por encima de los 1.000 mg/día de calcio.

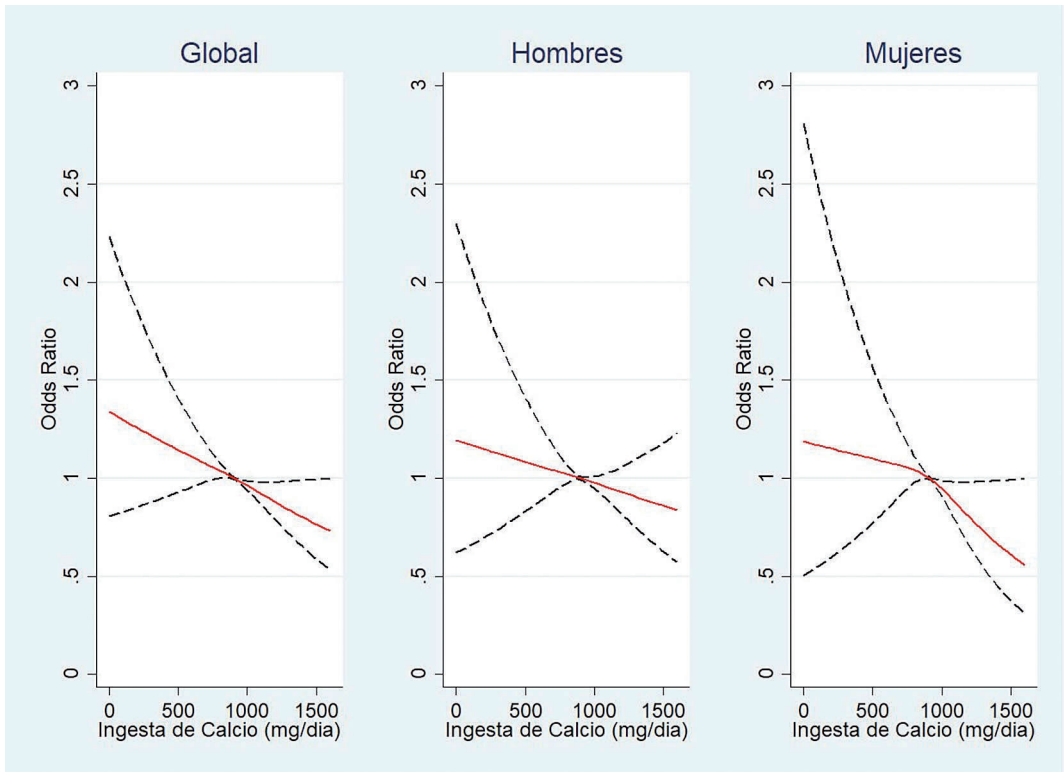


Figura 27. Modelo de cubic splines para el análisis de la asociación de la ingesta de calcio con el cáncer colorrectal (MCC-Spain).

2.4. ASOCIACIÓN DE LA INGESTA DE VITAMINA D CON EL CÁNCER COLORECTAL

En el análisis global de la asociación entre la ingesta de vitamina D y la aparición de CCR en todos los participantes, los resultados de los modelos de regresión logística mostraron una reducción de la aparición del CCR a medida que se incrementaba el consumo de vitamina D pero sin significación estadística tanto en el modelo más simple (Modelo 1) con una OR de 0,88 e IC de 95% (0,73-1,05) para la comparación entre los cuartiles de mayor y menor consumo de vitamina D, como en el modelo que incluía un mayor número de variables de ajuste (Modelo 2) donde se obtuvo una OR de 0,89 e IC de 95% (0,74-1,07), tal y como muestra la tabla 11.

En el análisis estratificado según sexo, en el caso de los hombres, la comparación del efecto entre los cuartiles 4 y 1 de ingesta de vitamina D presentó también unas ORs similares de 0,82 con IC de 95% (0,65-1,03) y 0,82 con IC de 95% (0,65-1,04) para los Modelos 1 y 2 respectivamente, rozando la significación estadística en la tendencia entre los distintos cuartiles solo en el primero de ellos ($p=0,055$). Mientras que en las mujeres, cabe destacar que aunque ninguno de las ORs obtenidas al comparar los diferentes cuartiles de consumo de vitamina D son estadísticamente significativos ni en el modelo más simple ni en el modelo 2 que incluye otras variables de ajuste, parece existir una relación no lineal entre la ingesta y la aparición del CCR (Tabla 11) con valores de OR más elevadas para el cuartil de mayor consumo que para el anterior, en comparación con el de menor consumo. Además cabe destacar que tanto en el análisis global como por sexos, no se detectaron variaciones entre el modelo más simple y el que incluía más variables de ajuste.

Tabla 11. Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de CCR según ingesta de vitamina D de la dieta. Global y según sexo.

		N controles	N casos	Modelo 1 OR (IC95%)	Modelo 2 OR (IC95%)	Modelo 3 OR (IC95%)
Total	Q1	778	438	1	1	1
	Q2	778	379	0,93(0,78-1,11)	0,97(0,81-1,16)	0,96(0,80-1,15)
	Q3	778	337	0,82(0,68-0,98)	0,85(0,71-1,02)	0,85(0,71-1,02)
	Q4	778	355	0,88(0,73-1,05)	0,89(0,74-1,07)	0,89(0,74-1,07)
	p tend			0,068	0,105	0,1
Hombres	Q1	410	287	1	1	1
	Q2	410	251	0,90(0,72-1,13)	0,92(0,73-1,16)	0,92(0,73-1,16)
	Q3	410	224	0,82(0,65-1,03)	0,86(0,68-1,08)	0,86(0,68-1,08)
	Q4	410	221	0,82(0,65-1,03)	0,82(0,65-1,04)	0,82(0,65-1,04)
	p tend			0,055	0,08	0,08
Mujeres	Q1	368	151	1	1	1
	Q2	368	128	0,96(0,71-1,28)	0,99(0,73-1,33)	0,98(0,73-1,32)
	Q3	368	113	0,78(0,58-1,06)	0,81(0,60-1,10)	0,81(0,60-1,10)
	Q4	368	134	0,94(0,70-1,26)	0,97(0,72-1,30)	0,96(0,71-1,30)
	p tend			0,442	0,556	0,526

Modelo 1: Ajustado por edad, sexo y nivel educativo.

Modelo 2: Ajustado por edad, sexo, nivel educativo, índice de masa corporal (IMC), antecedente de cáncer colorrectal, hábito tabáquico, ingesta de alcohol y actividad física.

Modelo 3: Ajustado por edad, sexo, nivel educativo, índice de masa corporal (IMC), antecedente de cáncer colorrectal, hábito tabáquico, ingesta de alcohol, actividad física e ingesta de vitamina D.

En el análisis según localización del tumor (Tabla 12), en el caso del cáncer de colon, tanto el modelo más simple como el ajustado (Modelo 2) presentaron unas ORs similares, con un valor de 0,87 (0,70-1,09) para la comparación entre el primer y el último cuartil de ingestas en el Modelo 2, mostrando una tendencia hacia un efecto reductor de riesgo de CCR, pero sin alcanzar la significación estadística ($p=0,079$). En el caso del cáncer de recto, tampoco se observan diferencias importantes entre los modelos 1 y 2, con unos valores que sugieren una re-

ducción de la aparición del riesgo que tampoco se comporta de una manera lineal respecto a la ingesta, con valores de OR más bajas en los cuartiles intermedios.

Los análisis llevados a cabo empleando el modelo 3, que incluye como variable de ajuste la ingesta de calcio, para valorar la posible interacción que dicha ingesta pudiera tener en el efecto de la vitamina D sobre el cáncer colorrectal, dieron como resultados valores similares a los obtenidos por el modelo 2, sugiriendo una ausencia de efecto para el calcio en dicha relación.

Tabla 12. Odds Ratios cruda y ajustada de riesgo de CCR según ingesta de vitamina D y localización del cáncer.

		N controles	N casos	Modelo 1 OR (IC95%)	Modelo 2 OR (IC95%)	Modelo 3 OR (IC95%)
Colon	Q1	778	258	1	1	1
	Q2	778	242	1,02(0,83-1,25)	1,05(0,85-1,29)	1,05(0,85-1,29)
	Q3	778	198	0,81(0,65-1,01)	0,84(0,67-1,05)	0,84(0,67-1,05)
	Q4	778	207	0,86(0,70-1,07)	0,87(0,70-1,09)	0,87(0,70-1,09)
	p tend			0,056	0,079	0,078
Recto	Q1	778	175	1	1	1
	Q2	778	131	0,80(0,62-1,03)	0,83(0,64-1,07)	0,82(0,63-1,07)
	Q3	778	136	0,81(0,63-1,05)	0,84(0,65-1,09)	0,84(0,65-1,09)
	Q4	778	145	0,89(0,70-1,14)	0,92(0,71-1,18)	0,91(0,71-1,18)
	p tend			0,383	0,52	0,499

Modelo 1: Ajustado por edad, sexo y nivel educativo.

Modelo 2: Ajustado por edad, sexo, nivel educativo, índice de masa corporal (IMC), antecedente de cáncer colorrectal, hábito tabáquico, ingesta de alcohol y actividad física.

Modelo 3: Ajustado por edad, sexo, nivel educativo, índice de masa corporal (IMC), antecedente de cáncer colorrectal, hábito tabáquico, ingesta de alcohol, actividad física e ingesta de vitamina D.

La figura 28 que muestra los resultado de los análisis de la asociación entre la ingesta de vitamina D considerada como una variable continua y la aparición de CCR mediante cubic splines tomando como valor de referencia la mediana de la ingesta de vitamina D, permite observar como a medida que aumenta la

ingesta de vitamina D existe un descenso inicial del riesgo de CCR hasta llegar a la cantidad de 2,5 $\mu\text{g}/\text{día}$ (100 U.I./día), punto a partir del cual apenas existe un mayor efecto por incrementar la ingesta. En el caso de los hombres, se observa también un descenso inicial del riesgo hasta alcanzar los 2,5 $\mu\text{g}/\text{día}$ de ingesta, y a partir de ese momento el efecto protector, aunque se mantiene, es menos pronunciado. Finalmente, las mujeres muestran una curva con una tendencia inicial de descenso de riesgo a medida que se incrementa el consumo de vitamina D hasta alcanzar la cifra señalada de 2,5 $\mu\text{g}/\text{día}$, y a partir de ese punto se observa un aumento del riesgo a medida que también aumenta la ingesta.

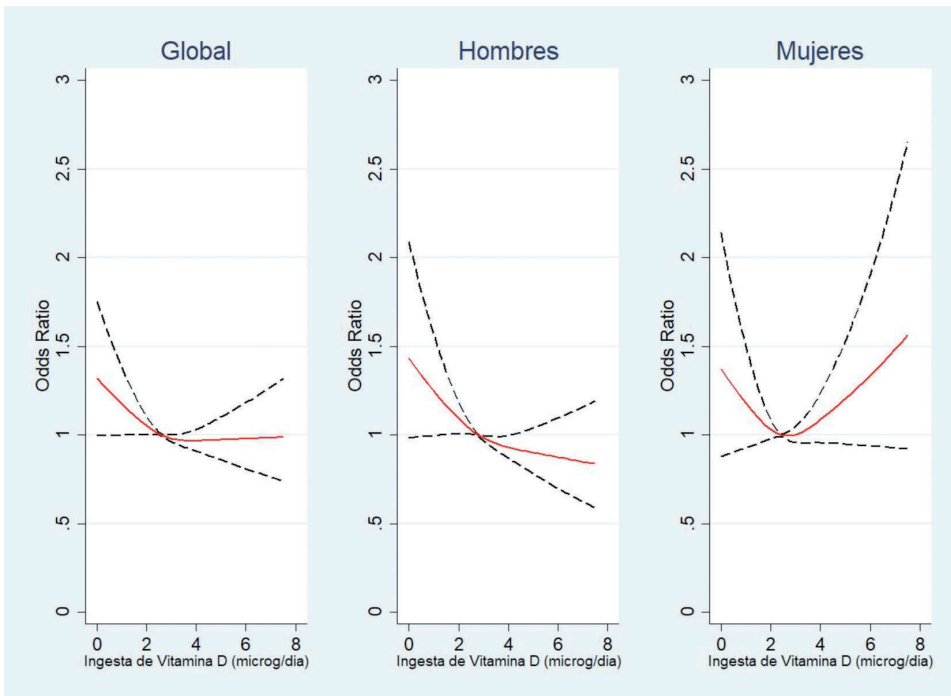


Figura 28. Modelo de cubic splines para el análisis de la asociación de la ingesta de vitamina D con el cáncer colorrectal (MCC-Spain).

DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral se ha realizado por una parte una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios de casos y controles publicados acerca de la ingesta de calcio y vitamina D y su asociación con la aparición de CCR, y por otra parte un nuevo estudio de casos y controles para evaluar dichas asociaciones entre dichos nutrientes y el CCR, en el marco del proyecto MCC-Spain.

De modo sucinto, podemos destacar que el metaanálisis mostró que una ingesta de 300 mg de calcio al día produce un efecto reductor del riesgo del 6% de padecer CCR. Cuando se estudió la influencia de diversos factores, se encontró que este efecto protector se mantuvo solo en mujeres, no se alcanzó en los estudios realizados en Europa, y se evidenció en cáncer de colon pero no en recto. Asimismo, en el estudio de casos y controles sobre la ingesta de calcio y CCR, hubo efecto protector tanto para el análisis simple como para el multivariable. En el análisis estratificado por sexo, el efecto se mantuvo en las mujeres, y según la localización tumoral, dicha protección sólo se observó en el cáncer de recto.

Respecto a la ingesta de vitamina D y su influencia en el CCR, el metaanálisis mostró un efecto reductor de riesgo del 4% de la ingesta de 100 UI (2,5 µg) diarias. Cuando se consideró la localización geográfica, este efecto solo se alcanzó en los estudios realizados en Europa, y cuando se valoró la influencia del sexo, el efecto protector no se produjo ni en varones ni en mujeres. En el estudio de MCC-Spain para la ingesta de vitamina D y aparición del CCR, se observó una tendencia protectora, pero sin alcanzar la significación estadística en ninguno de los modelos de análisis. La influencia del sexo o de la localización tumoral no modificó estos resultados.

A continuación pasamos a discutir en profundidad estos resultados tanto para la ingesta de calcio como para la de vitamina D.

1. INGESTA DE CALCIO

En el metaanálisis sobre la ingesta de calcio fueron seleccionados para su inclusión un total de 32 estudios. De ellos, 12 obtuvieron efecto protector con significación estadística frente al CCR ^(191,194,200-204,207,212,218-220), y aglutinaron el 51% del total de casos incluidos en el metaanálisis. Hubo otros 12 trabajos que mostraron también efecto protector pero sin alcanzar significación estadística ^(159,190-192,196,206-208,210,211,213,214), y que representaron el 31% del total de los casos. De esta forma, un 82% de los casos mostraron una tendencia protectora de la ingesta de calcio frente al CCR.

De forma contraria, el 18% de los casos presentaron aumento de riesgo para la ingesta de calcio, aunque salvo en el estudio de Tayyem et al.⁽²²¹⁾, sin llegar a alcanzar la significación estadística^(193,195,197-199,205,208,209,216,224).

En nuestro metaanálisis, a diferencia de otros estudios^(85,152), sometimos los 32 trabajos incluidos a un análisis de calidad basándonos en la escala de calidad de Newcastle-Otawa⁽¹⁷²⁾, lo cual contribuyó a aportar consistencia en la elección de los estudios, pues salvo por dos excepciones^(197,220), el resto de los trabajos fue clasificado como de calidad moderada o alta. Consideramos que se avala así la solidez del metaanálisis, confirmada con la ausencia de diferencias significativas en la meta-regresión en función de la calidad de los estudios acerca de la aparición del CCR.

Aunque el resultado de nuestro metaanálisis no es comparable directamente, va en la misma dirección protectora que el de un metaanálisis aparecido en el Colorrectal Cancer Report 2017⁽⁴²⁾, que medía el efecto dosis-respuesta de la ingesta de calcio y la aparición de CCR, en 13 estudios, y mostró un 6% de descenso de riesgo con ingestas diarias de calcio inferiores a las nuestras (200 mg/día) [RR: 0,94 (IC 95%:0,93-0,96)]. De igual forma se mostró esta tendencia protectora en otro metaanálisis sobre estudios prospectivos de cohortes⁽¹⁵³⁾, que midió la relación dosis-respuesta de la ingesta de calcio proveniente de suplementos y de calcio total (suplementos más alimentos) en la misma dosis que en nuestro trabajo (300 mg/día), pero una reducción de riesgo del 9 y 8%, respectivamente, valores ligeramente superiores a los nuestros. Es posible que estas diferencias

en los resultados se deban a que en nuestro trabajo solo se cuantificaba el calcio de los alimentos, y en este último trabajo se medía además el calcio de los suplementos, y en función del origen la biodisponibilidad del mineral puede diferir⁽¹⁵⁴⁾.

Este efecto protector también apareció en otros estudios sobre ingesta de calcio^(84,85,152,153). En uno de ellos⁽¹⁵²⁾, se emplearon mayoritariamente estudios de cohortes, y se midieron las ingestas más altas frente a las más bajas, y el efecto dosis-respuesta de la ingesta tanto de leche (200 gramos), como de productos lácteos (400 gramos). El resultado para la leche fue [RR:0,83 (IC 95%:0,74-0,93)][RR:0,90(IC 95%:0,85-0,94)], y para los productos lácteos [RR:0,81(IC 95%:0,74-0,90)][RR:0,83(IC 95%:0,78-0,88)], respectivamente. Este efecto protector es claramente superior a nuestros resultados, y dado que el estudio se realizó sobre el consumo de leche y productos lácteos, es plausible que esa protección provenga adicionalmente de otros compuestos presentes en esos alimentos, como el ácido linoleico al que se le reconocen propiedades anticancerígenas, entre otros, además del calcio^(159,229).

De igual forma, en un pool de estudios de cohortes con 4.992 casos incidentes de CCR⁽⁸⁴⁾, la comparación entre las más altas (1.300 mg/día o más) y bajas ingestas (<500 mg/día) de calcio de la dieta y de calcio total aportó una protección muy marcada [RR:0,86(IC 95%:0,78-0,95)][RR:0,78(IC 95%:0,69-0,88)], respectivamente, que pudiera estar influida por la comparación directa entre los dos rangos límites de ingesta, y dar resultados de ORs más distantes de la hipótesis nula que en nuestro metaanálisis. También en otro metaanálisis sobre estudios de cohortes y de casos y controles, se obtuvo efecto protector similar para ambos diseños, tanto de la ingesta de calcio de la dieta [RR:0,77(IC 95%:0,71-0,81)], como de la ingesta de leche [RR:0,90(IC 95%:0,83-0,97)] para el CCR⁽⁸⁵⁾. En el caso de la ingesta de calcio de la dieta, los resultados se modificaron una vez se incluyeron los datos de estudios con todas las localizaciones del tracto colorrectal (incluido el cáncer rectal), y se eliminaron una serie de estudios con heterogeneidad marcada debido a la población incluida en los mismos, obteniéndose unos resultados más próximos al 1.

Este efecto protector no apareció en el metaanálisis de Carroll et al.⁽¹⁵⁰⁾, donde los estudios analizados fueron ensayos clínicos randomizados. En él se sugiere que en poblaciones sin riesgo aumentado de CCR, y en pacientes con

antecedentes de adenomas, la ingesta de calcio (con o sin ingesta asociada de VIT D) no presentó efecto protector. Aunque habitualmente se considera que los ensayos clínicos proporcionan los mejores grados de evidencia, en este caso al analizar la relación entre la ingesta de calcio y su efecto sobre la aparición del CCR, este tipo de estudios pueden estar sometidos a ciertas limitaciones. En este metaanálisis⁽¹⁵⁰⁾, nos encontramos con trabajos incluidos en los que se ha empleado un número bajo de pacientes, en otros se han administrado ingestas con márgenes muy elevados (1.200-2.000 mg/día de calcio) o bien trabajos en los que se ha dedicado un tiempo insuficiente de seguimiento de la evolución (3-4 años), teniendo en cuenta el período de latencia medio de aparición de esta neoplasia, que oscila en torno a 10-20 años.

Las diferencias metodológicas entre estos trabajos y el nuestro son suficientes para impedir una comparación directa. Nuestro trabajo se centró en casos y controles, a diferencia de estas publicaciones, basadas mayoritariamente en estudios de cohortes, que aportan datos directos de incidencia y poseen un grado de evidencia alto, pero no están libres de sesgos^(7,230,231). En otros, la diferencia procede de los alimentos ingeridos, y así encontramos estudios sobre ingesta de leche y productos lácteos^(84,85,152) con resultados en general más protectores que nuestro metaanálisis, pero que pudieran estar influidos por la acción indirecta de otros compuestos aparte del calcio.

En algunos casos, la diferencia proviene de la forma de medida; ingesta más alta frente a la más baja^(85,152), o intervalos de ingesta de tres categorías^(84,153), que según sean estos intervalos, pudieran aportar resultados de efectos quizás sobreestimados con respecto de nuestro metaanálisis dosis-respuesta. Por otro lado, la alta heterogeneidad encontrada entre los trabajos incluidos en otro metaanálisis⁽⁸⁵⁾ es otro elemento que dificulta la interpretación comparada de los resultados. Con todos estos matices, se puede pensar que los resultados con los que nos comparamos presentan una serie de limitaciones que pueden estar reflejando un efecto que no se corresponda estrictamente con la realidad.

Frente a lo descrito, en nuestro metaanálisis se valoró en cada estudio el efecto dosis-respuesta por cada 300 mg de ingesta de calcio de la dieta, analizando la pendiente a partir de los valores medios de ingesta y las ORs asociadas de

modo que se obtiene un valor que facilita la comparación entre los mismos respecto al empleo de medidas basadas en percentiles poblacionales⁽²³²⁾. A pesar de no tener una homogeneidad alta entre nuestros estudios incluidos, se pudo realizar una comparación adecuada de efectos, dando validez interna al metaanálisis.

Por todo ello, a pesar de las limitaciones de nuestro metaanálisis, creemos que nuestro trabajo aporta información valiosa, basada en una metodología sólida. Aunque con resultados más modestos que otros estudios, nuestros resultados posiblemente sean más representativos de la realidad del efecto protector de la ingesta de calcio sobre el CCR, apoyados además en resultados de estudios con diseños similares^(42,84,154).

Por su parte, el resultado de nuestro estudio de casos y controles, en los tres modelos de análisis expresó que la diferencia de ingesta de calcio entre los cuartiles mayor y menor mostraba un efecto protector en la aparición del CCR. En el análisis multivariable (modelos 2 y 3), continuó observándose el efecto protector del análisis simple pero diluido, lo cual puede deberse a la influencia sobre dicha protección de otras variables descritas previamente, que se pueden comportar como variables confusoras, hecho que debe tenerse en cuenta. Estas variables ya fueron analizadas en trabajos incluidos en nuestro metaanálisis^(196,200,202,218,220,227), y entre ellas, señalamos la ingesta de vitamina D (modelo 3), citada por algunos autores, que defienden la necesidad de presentar niveles adecuados de ingesta de esta vitamina para que el calcio ingerido pueda ejercer su efecto protector⁽¹⁵³⁾. Esta afirmación en nuestro estudio de casos y controles no se confirmó, al no observarse variación de efecto en el OR al pasar del modelo 2 al 3.

El efecto del calcio sobre la localización anatómica del tumor se muestra como una cuestión compleja, por la diversidad de los resultados encontrados en la literatura. En algunos estudios se ha observado el efecto protector del calcio solo sobre alguna localización anatómica concreta^(85,152). En nuestro caso, encontramos efecto protector significativo en colon según el metaanálisis, y protector significativo en recto según el estudio de casos y controles, resultados que aunque no son contradictorios, si incluyen una discrepancia difícil de interpretar.

Otros metaanálisis coinciden con el nuestro en no alcanzar efecto protector significativo sobre recto^(85,152). Nuestro metaanálisis, agrupó un total de 1.731

casos de neoplasias rectales procedentes de 3 estudios^(193,209,219), de los cuales solo uno⁽²⁰⁹⁾ mostró efecto protector con significación estadística sobre recto. Por otro lado, en la agrupación de neoplasias colónicas apareció efecto protector significativo en siete estudios^(191,195,201,204,207,208,219), con lo que parece ponerse de manifiesto un efecto protector más evidente sobre la localización colónica.

Coincidiendo con nuestro metaanálisis, el panel de expertos del Colorectal Cancer Report 2017⁽⁴²⁾, observó asociación inversa entre ingesta de calcio y aparición del tumor para ambas localizaciones, pero solo alcanzó significación estadística en el colon.

Por otro lado, el marcado efecto protector únicamente sobre recto que encontramos en el estudio de casos y controles se ve avalado por los resultados de Cho et al.⁽⁸⁴⁾, en cuyo estudio sobre la ingesta de leche y de calcio obtuvo únicamente efecto protector de riesgo de cáncer de colon distal y recto (no de colon proximal).

Esta discrepancia entre localización tumoral y grado de asociación, podría obedecer a diferentes motivos, es posible que el número de casos incluidos en el estudio de casos y controles no sea suficiente para abordar un análisis sobre las localizaciones con la potencia estadística necesaria para mostrar evidencias en el caso del cáncer de colon [OR:0,88 (IC 95%:0,70-1,10)], como si se ha podido ver en el metaanálisis con un número elevado de casos [OR:0,92(IC 95%:0,88-0,97)], al igual que en el metaanálisis de Hunchareck⁽⁸⁵⁾.

El que existan diferente grado de asociación entre la ingesta de calcio y el riesgo de cáncer entre colon y recto pudieran ser explicables atendiendo a sus diferencias en el origen embriológico, funciones fisiológicas, composición de las heces y tiempo de tránsito del contenido fecal entre ambos⁽⁶⁾. Por sublocalizaciones del colon, el colon distal y recto parecen estar más influenciados por los factores ambientales como la dieta, hábitos tóxicos, etc, mientras que en el colon proximal intervienen más los factores genéticos⁽⁵⁾.

La relevancia que el sexo puede tener en el grado de asociación entre cáncer e ingesta de calcio es también objeto de debate. Al analizar este factor en nuestro metaanálisis, observamos que en los estudios sobre varones no apareció de forma global efecto protector^(204,220), mientras que en los de las mujeres, que

incluían un mayor número de estudios con efecto reductor de riesgo^(191,195,204,209,220), se mostró una relación significativa de la ingesta de calcio y aparición de CCR [OR:0,89 (IC 95:0,86-0,93)].

De forma similar ocurrió en nuestro estudio de casos y controles, donde el análisis en hombres no alcanzó asociación estadísticamente significativa en los análisis multivariados. Contrariamente, en las mujeres se observó un efecto reductor del riesgo en el primer modelo [OR:0,56 (IC 95%:0,41-0,76)], que se mantuvo aunque atenuado discretamente en los modelos 2 y 3.

Los hallazgos observados en dos estudios del Colorectal Cancer Report 2017 no coinciden con estas asociaciones. En un metaanálisis incluido, se midió el efecto dosis-respuesta de la ingesta de 200 mg de calcio al día sobre el CCR disgregado por sexo⁽⁴²⁾, y se obtuvo la misma reducción de riesgo para hombres y mujeres [RR:0,93 (IC 95%:0,88-0,99)][RR:0,93 (IC 95%:0,91-0,95)], respectivamente, sin diferencias según sexo. Además, en un pool de estudios que comparó las más altas ingestas de calcio con las más bajas⁽⁴²⁾, se observó que la asociación inversa sólo fue significativa en el caso de los hombres.

En esa misma línea otros autores obtuvieron asociación inversa significativa para altas ingestas de productos lácteos tanto para hombres como para mujeres [RR:0,81 (IC 95%:0,75-0,88)] [RR:0,84 (IC 95%:0,76-0,93)] y de leche solo para hombres [RR:0,86 (IC 95%:0,81-0,93)], pero restringida al cáncer de colon⁽¹⁵²⁾. Otros alcanzaron OR con efecto protector de suplementos de calcio, pero sin disgregar según sexo cuando se utilizó el modelo de Usar-No usar [RR:0,86 (IC 95%:0,79-0,95)] o el de Dosis más alta-Dosis más baja [RR:0,80 (IC 95%:0,70-0,92)]⁽¹⁵⁴⁾. Incluso hubo algún estudio sobre mujeres exclusivamente, donde no pudo valorarse un posible efecto diferenciado del sexo⁽¹⁵⁷⁾.

Con todo ello, la impresión general es que el sexo puede influir en el efecto del calcio sobre la aparición de ciertos tipos de neoplasias, incluido el CCR. Los resultados aparecidos tanto en nuestro metaanálisis como en el estudio de casos y controles, se inclinan hacia un efecto protector de la mujer, aunque deben interpretarse con cautela, al igual que los resultados obtenidos en otros estudios analizados^(152,154,157). En ellos, unos no permiten ver esas diferencias según el sexo, al no desagregar los resultados según este factor⁽¹⁵⁴⁾, y en otros que si

los realizaron, no se mostraron diferencias en cada grupo⁽¹⁵²⁾, lo cual ha limitado la capacidad para observar diferencias, en caso de que estas existiesen. Hay autores que defienden que, quizás las diferencias encontradas puedan deberse más a la influencia de diferentes comportamientos adquiridos según el sexo, que al propio sexo en sí, como una mayor exposición en hombres a tóxicos como el alcohol, o a alimentos como la carne roja o cocinada, y en mujeres una dieta rica en cereales, fibra, verduras, y hábitos de vida más saludables^(16,17). Con todo ello, se necesitan más estudios que desagregen sus resultados según el sexo para poder llegar a conclusiones más consistentes.

Por último, el efecto protector de la ingesta de calcio sobre el CCR en Europa resultó débil, en América fue más consistente, y en Asia fue elevado, pudiendo ser explicadas por varios motivos estas diferencias en función de la localización geográfica de los estudios. El primero es la ingesta basal media de calcio en esas poblaciones, como queda reflejado en nuestro análisis de metarregresión sobre el efecto protector esperado frente al CCR, según las ingestas basales medias. Esta variable nos explica el limitado efecto protector en Europa donde las ingestas medias de calcio diario de los controles son elevadas^(208,224), lo que significaría que incluso los grupos con menores ingestas ya tienen niveles suficientes para obtener cierto grado de protección y se podría generar un efecto techo que limitase observar incrementos en la protección con el aumento de las dosis. De forma diferente, en otros territorios analizados donde parten de ingestas basales medias de calcio más bajas, y donde es esperable un mayor efecto protector de esas ingestas extra de calcio. En Asia hay países donde las ingestas basales poblacionales son más bajas, como por ejemplo en Japón la ingesta media de calcio en ambos sexos ronda los 550 mg al día, niveles muy inferiores a los de otros continentes como Europa y muy pocos estratos poblacionales alcanzan los 1.200 mg al día recomendados por la WCRF/AICR (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research)⁽¹⁵⁸⁾. Por ello, los estudios en este continente acerca de la asociación entre la ingesta de calcio y el riesgo de CCR (en hombres) han utilizado puntos de corte inferiores a los de otros continentes, observándose ya en los primeros quintiles el efecto protector esperado^(158,159). Nuestros datos de la metarregresión sobre ingestas basales dan soporte a esta idea

de que niveles bajos basales poblacionales van a permitir ver mejor los efectos protectores de la ingesta de calcio. En este sentido, se ha propuesto de manera teórica un límite del efecto protector de las ingestas de calcio, mostrado también en estudios que observaron que éste aumentaba con las ingestas de calcio hasta cantidades iguales o superiores a 1.000 mg al día^(84,153), a partir de la cual el efecto se ve atenuado. Sin embargo, en nuestro estudio los modelos de cubic splines no muestran esta atenuación de manera global, pues el aumento del efecto protector se sigue manteniendo una vez superado el límite de los 1.000 mg/día de ingesta de calcio. Si bien, el análisis por sexo nos muestra que el efecto se atenúa en los hombres y se agudiza en las mujeres, dejando entrever una mayor protección esperada en el sexo femenino una vez pasado dicho límite.

Otra de las causas que puede justificar las diferencias entre continentes es la composición relativa de los alimentos utilizados en la elaboración de los productos lácteos, y la fuente principal de ingesta de calcio de cada país. En Norteamérica y Europa la fuente principal de ingesta de calcio es la leche, mientras que en muchos países asiáticos son los productos no lácteos como verduras, soja y derivados^(158,159), cuyo contenido en calcio es netamente inferior al de los lácteos, lo cual podría explicar porqué en diversos estudios no han presentado efecto protector^(152,229), a diferencia de la leche^(84,152).

En este sentido, América mostró un efecto protector intermedio entre Europa y Asia, posiblemente debido a diferencias tanto en las ingestas basales de calcio de la población, como a la diferente proporción de calcio incluido en la composición de los alimentos. La explicación puede deberse a la variabilidad de los hábitos dietéticos y raza de las poblaciones de este continente, como se comprobó en un trabajo realizado en USA, que medía los niveles basales de ingesta de calcio de cinco grupos étnicos, y observó que los dos con menos ingestas diarias fueron los americanos de origen japonés y los afroamericanos⁽²³³⁾, tratándose de subgrupos poblacionales menos protegidos frente a la incidencia del CCR. Todo ello pone de manifiesto que en América se pueden mezclar varios patrones de ingesta poblacionales diferentes en un mismo estudio, y favorecer un análisis con resultado de riesgo intermedio, a diferencia de lo que ocurre en otros continentes.

2. INGESTA DE VITAMINA D

El metaanálisis de la asociación de vitamina D y CCR analizó 23 estudios de casos y controles que aportaron un total de 19.181 casos de CCR, y mostró como resultado global que la ingesta de 100 UI/día de vitamina D producía un efecto reductor de riesgo del 4% frente a la aparición del CCR.

De los 23 estudios incluidos, 5 obtuvieron efecto protector con significación estadística frente al CCR^(199,202,211,214,225), aglutinando el 34,7% de todos los casos. En 13 estudios el ORs también fue protector pero sin alcanzar la significación estadística^(159,196,203,204,209,210,212,216,218,223,226-228), y representaron el 52,4% de los casos, lo cual nos llevó a acumular el 87,1% de estudios con efecto protector de la ingesta de la vitamina D frente al CCR.

De forma contraria, otros trabajos presentaron aumento de riesgo pero sin alcanzar la significación estadística en ninguno de ellos^(194,198,204,205,224), acumulando el 12,9% de los casos para este efecto contrario de la ingesta de vitamina D.

En el Colorectal Cancer Report⁽⁴²⁾ hubo dos estudios cuyos resultados fueron en la misma línea que nuestro metaanálisis; uno de ellos, el análisis de un pool de 10 estudios de cohortes que incluyó 5.171 individuos, sobre la ingesta de 100 UI de vitamina D diarias procedente de alimentos, y encontró un descenso del 5% del riesgo de CCR⁽⁴²⁾. En el segundo estudio, sobre suplementos de vitamina D con la misma dosis, se reportó un 7% de descenso de riesgo de cáncer de colon⁽⁴²⁾. Aunque la tendencia de los resultados es similar a la encontrada en nuestros estudios, no es posible una comparación directa. En el primer caso, por tratarse de estudios de cohortes cuyo planteamiento metodológico difiere notablemente de los estudios de casos y controles de nuestro metaanálisis, y en el segundo estudio porque se mide el efecto de la vitamina D procedente de suplementos mientras que nosotros analizamos el aporte procedente de los alimentos, lo que comporta una diferencia importante en la composición vitamínica de las ingestas.

También se encontró efecto protector en un análisis de 9 estudios de cohortes que midió la ingesta de vitamina D (en cuartiles, terciles y deciles) comparando la más alta y la más baja ingesta de vitamina D de cada estudio [RR global: 0,88 (IC 95%: 0,80-0,96)]⁽²³⁴⁾. En esta revisión sistemática, los datos relacionados

con la ingesta de vitamina D de los participantes no estuvieron disponibles en todos los estudios incluidos. En su lugar, fueron empleados la mediana, puntos medios y medias de los grupos para la realización del pool. Esta misma estrategia fue empleada en la realización de nuestro metaanálisis. Probablemente se trata de una estimación menos exacta de la realidad que si se hubieran utilizado datos de cada individuo, pero ello nos permitió no descartar una información interesante y que fuera incluida en el análisis sin menoscabar su calidad.

En otro metaanálisis de estudios de cohortes⁽¹⁵⁴⁾ sobre el uso de suplementos de vitamina D en la dieta y el riesgo de CCR, se midieron tres efectos (usar VS no usar, dosis más altas VS dosis más baja y relación dosis-respuesta), observándose una tendencia protectora. En el análisis dosis-respuesta, se obtuvo un efecto reductor de riesgo del 4% con significación estadística. En los resultados obtenidos en los otros dos efectos analizados⁽¹⁵⁴⁾ (usar VS no usar y dosis más altas VS dosis más bajas), encontramos también una tendencia protectora, pero sin alcanzar significación estadística [RR:0,92 (IC 95%:0,78-1,09) y RR:0,87 (IC 95%:0,62-1,22)].

Hubo diferencias metodológicas entre este trabajo y el nuestro, pues en el nuestro se valoró el impacto de la vitamina D procedente de la dieta, mientras que en este otro, se analizó el efecto de la vitamina D aportada por los suplementos, diferencia ya explicada previamente, y que además los propios autores sugieren que podría haber influido en el resultado final, al no haber tenido en cuenta la variación estacional en el uso de los suplementos, pues los usuarios pueden tomar más suplementos en la dieta en los meses de invierno que en los de verano, así como tampoco se tuvo en cuenta la diferente capacidad de acceso a los suplementos en base a su situación socioeconómica, o el valor relativo de ese suplemento en relación a la ingesta basal de vitamina D. Con todo ello, los resultados de este trabajo fueron en la misma línea que nuestro metaanálisis sobre la protección de la ingesta de vitamina D sobre el CCR.

Otro metaanálisis presentó una tendencia a la reducción del riesgo similar a los estudios anteriores. Fue realizado sobre estudios de cohortes y de casos y controles, con 2.813 casos de CCR, y se evaluó el efecto de la vitamina D de la dieta sobre el CCR, y la reducción de riesgo no fue estadísticamente significativa

[RR:0,94 (IC 95%:0,83-1,06)][RR:0,91 (IC 95%:0,82-1,03)]⁽⁸⁵⁾. El trabajo presentó variaciones entre las ingestas de vitamina D a través de los estudios, con varios diseños, y con una heterogeneidad estadística observada principalmente en la agrupación de estudios de casos y controles que pudo haber contribuido a la obtención de estos resultados⁽⁸⁵⁾.

En algunos de los estudios presentados^(85,154), como se ha descrito previamente, no se alcanzó la significación estadística, si bien la tendencia general parece sugerir que la vitamina D ejerce un efecto protector en cierta forma sobre el desarrollo del CCR. El que se obtengan evidencias parece verse influido por multitud de matices, como la forma de comparación entre ingestas (Usar VS no usar, ingesta más alta VS más baja, medida de cuartiles, terciles, deciles) la medida del uso de suplementos, o el diseño de los estudios empleados, principalmente cohortes. De igual forma, en nuestro estudio de casos y controles, las tendencias en todos los subgrupos fueron hacia un efecto protector, pero no se alcanzó en ninguno de los análisis y subanálisis realizados la significación estadística.

Otro elemento trascendental en los metanálisis es la heterogeneidad de los trabajos incluidos. Encontrar el equilibrio idóneo entre incluir una amplia muestra en forma de muchos estudios, y que esos estudios tengan la comparabilidad suficiente no siempre es fácil, como se pudo ver en el subanálisis dosis-respuesta del trabajo de Heine-Bröring⁽¹⁵⁴⁾, donde apareció una heterogeneidad moderada, que descendió una vez fue retirado un estudio (Lin et al.⁽²³⁵⁾), generando entonces un resultado con efecto reductor de riesgo del 4% con significación estadística.

Por eso creemos que es aconsejable abordar análisis de homogeneidad, y análisis de sensibilidad, valorando el impacto de la exclusión de determinados trabajos, como hicimos en nuestro metaanálisis. En él se incluyó un elevado número de trabajos no encontrándose elevada heterogeneidad valorada mediante las ORs de los estudios. Además, se analizó el efecto de la exclusión del trabajo de Tayyem 2015⁽²²¹⁾, que era el que mayor heterogeneidad mostraba, no teniendo impacto sobre el resultado final.

En la comparación de trabajos también se debe valorar la calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis, hecho que no siempre es tenido en cuenta^(85,154). En ocasiones, cuando se ha valorado en otros metaanálisis la calidad de

los estudios, la calificación obtenida ha sido media⁽²³⁴⁾ o baja⁽¹⁶²⁾, en la escala de Newcastle-Otawa⁽¹⁷²⁾, lo que condiciona la calidad global de estos metaanálisis. En el nuestro se evaluó la calidad de los trabajos incluidos, alcanzando una valoración mayoritaria media-alta.

Con todo lo descrito, nuestro metaanálisis presentó un efecto protector moderado de la ingesta de vitamina D de la dieta sobre la aparición del CCR, siguiendo la misma tendencia que otras publicaciones^(159,212,230,236,237).

Sin embargo parece evidente que las particularidades metodológicas de cada estudio pueden condicionar los resultados, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

Asimismo, nuestro estudio de casos y controles también presentó efecto protector, aunque sin alcanzar la significación estadística. Probablemente pueda deberse a que el número de pacientes incluidos (2.139) no fue suficiente para poder evidenciar ese débil efecto.

En el análisis de la influencia del sexo en la relación entre vitamina D y CCR, el resultado de nuestro metaanálisis y de nuestro estudio de casos y controles fue coincidente: no se encontró efecto protector significativo en ninguno de los dos sexos. Aunque este análisis desagregado por sexo no es habitual en la literatura científica sobre ingesta de vitamina D y CCR, sí hay publicados algunos trabajos.

Un metaanálisis⁽¹⁵⁴⁾, sobre ingesta de suplementos de vitamina D sólo obtuvo efecto protector en varones a [OR:0,63 (IC 95%:0,49-0,81)]. El autor atribuyó este resultado a que las usuarias de suplementos de vitamina D, tuvieron un nivel de educación más alto y con hábitos de vida más saludables de forma general, estando probablemente más protegidas que los hombres, no traduciendo por tanto un resultado protector evidenciable estadísticamente, la administración de suplementos de vitamina D en este sexo.

De forma contraria, otro trabajo aportó efecto protector frente al cáncer rectal, únicamente en mujeres, atribuyendo este resultado a que los hombres consumieron una dieta con mayor cantidad de productos lácteos y con alto contenido en grasas o alimentos ricos en calcio, pudiendo estar parcialmente protegidos los varones, y no permitiendo que el aumento de la ingesta de vitamina D se reflejara en un efecto protector como sucedió en las mujeres⁽²⁰⁹⁾.

Aunque esos estudios parecen mostrar diferencias entre sexos, son más numerosos aquellos que no encuentran el efecto protector en ninguno de los sexos^(158,159), al igual que ocurre en nuestros trabajos.

Incluso en estudios llevados a cabo exclusivamente sobre mujeres, tampoco se halló asociación entre la ingesta de suplementos de vitamina D y el CCR⁽²³⁸⁾, ni sobre cáncer rectal⁽²³⁶⁾, o cáncer de colon⁽²³⁰⁾, analizados individualmente. En un caso, se atribuyó el resultado a que los suplementos administrados de vitamina D fueron bajos (400 UI/día), en comparación con los medidos en otros trabajos^(158,159,234), para conferir efecto protector frente al CCR⁽²³⁸⁾, ni tampoco se alcanzó en otro estudio que registró ingestas más elevadas⁽²³⁰⁾.

Aunque en nuestro estudio de casos y controles no se encontró asociación significativa en ninguno de los sexos, si se manifestó una diferente respuesta entre sexos. En hombres, el descenso de riesgo de CCR asociado a una mayor ingesta de vitamina D se mantuvo una vez superada la dosis de 2,5 µg/día, aunque de forma más atenuada. En mujeres ese efecto se observó hasta esta dosis, a partir de la cual el efecto se invirtió y pasó a convertirse en aumento de riesgo de CCR. Esta peculiar respuesta dosis-dependiente según sexo, no es fácilmente explicable. Es posible que la coexistencia de otros factores a los cuales estén expuestos de forma diferente hombres y mujeres, pudieran influir de forma indirecta en la génesis y absorción de la vitamina D, como la síntesis endógena de vitamina D por la exposición solar^(140,217,237,239), la ingesta de calcio⁽¹⁵⁸⁾ o ciertos mecanismos hormonales⁽²³⁸⁾. En cualquier caso, este hallazgo no ha sido descrito hasta el momento, y justifica la necesidad de futuras investigaciones en este sentido.

Las particularidades geográficas incluyen elementos como los hábitos dietéticos, el acceso a los alimentos y características genéticas, entre otros factores que pueden influir en los resultados de una investigación como la que abordamos^(85,158,234). Por ello, para controlar esa posible heterogeneidad, se completó nuestro metaanálisis con la valoración del efecto de la ingesta de vitamina D según el área geográfica, agrupada por continentes. Aunque el efecto protector apareció en los tres continentes, sólo en Europa hubo significación estadística [OR:0,94 (IC:0,91-0,96)]. El que este efecto no se haya encontrado en Asia puede

ser atribuido a que sólo se incluyeron dos estudios procedentes de este continente, con un bajo número total de casos, y probablemente insuficiente.

En otra revisión sistemática de estudios de cohortes sobre ingesta de vitamina D y CCR, el resultado global presentó efecto protector [RR:0,88 (IC 95%:0,80-0,96)] con significación estadística, pero al disgregar por procedencia de los estudios, se obtuvo tendencia protectora similar en los tres continentes (América, Europa y Asia), pero sin alcanzar la significación estadística en ninguno de ellos⁽²³⁴⁾. Un resultado similar se observó en otro metaanálisis de 5 estudios de cohortes, donde se obtuvo también efecto protector sin significación estadística [RR:0,94 (IC 95%: 0,83-1,06)]. En este último, los autores atribuyen estos resultados a las diferencias en las ingestas entre los distintos estudios según el país de origen, y a los diferentes diseños, en definitiva a la alta heterogeneidad que pudo limitar la capacidad de evidenciar un efecto protector, en caso de que este existiera⁽⁸⁵⁾.

Posiblemente en nuestro metaanálisis, el número elevado de pacientes incluidos pertenecientes a Europa, el nivel medio de ingesta de vitamina D, y la aceptable homogeneidad entre los estudios han contribuido a que en este continente la asociación entre vitamina D y CCR alcance la significación estadística.

En nuestro metaanálisis debido al bajo número de estudios disponibles de ingesta de vitamina D que disgregarán el análisis según localización anatómica del tumor y que permitieran obtener un resultado concluyente, se decidió no realizar dicho subanálisis

Los resultados obtenidos en nuestro estudio MCC-Spain sobre la relación entre la ingesta de vitamina D y la localización tumoral son poco concluyentes, pues observamos una tendencia protectora, sin alcanzar significación estadística tanto para colon como para recto. Este resultado es concordante con el metaanálisis de Hunchareck⁽⁸⁵⁾, donde ni en el pool de estudios de cohortes, ni en el de casos y controles se obtuvo efecto reductor de riesgo con significación estadística. El autor atribuye potencialmente esta falta de evidencia a las relativamente bajas ingestas de vitamina D que detectó en el pool de casos y controles, además de a la heterogeneidad de los diseños y las diferencias entre los países originarios de los estudios, que también pudieron haber contribuido a atenuar el resultado global. Tampoco se alcanzó efecto protector en otro metaanálisis sobre ensayos

clínicos randomizados de Chung et al.⁽¹⁶²⁾. En este caso, la limitación podría ser atribuible al propio diseño del trabajo, ya que los ensayos clínicos pueden desarrollarse en un tiempo insuficiente, para manifestar este efecto en una patología con un largo período de latencia.

En un sentido contrario, un metaanálisis de estudios de cohortes y con un número importante de casos (6.500), sí reportó efecto protector marcado con significación estadística⁽²³⁴⁾, tanto para cáncer de colon [RR:0,79 (IC 95%:0,67-0,90)] como para cáncer de recto [RR:0,78 (IC 95%:0,63-0,93)].

No obstante, el autor refiere no haber definido de forma estricta la selección de los casos, y no haber podido descartar algunas variables de confusión que pudieran haber exagerado o infravalorado la estimación del riesgo obtenido⁽²³⁴⁾.

La vitamina D parece jugar un papel en la prevención del CCR, no solo favoreciendo la absorción del calcio para potenciar su efecto protector, sino también por sí misma ejerciendo propiedades anticancerígenas, regulando la apoptosis, proliferación y diferenciación celular e inhibiendo la angiogénesis^(159,168-170). Además de la ingesta de vitamina D, se necesitan unos niveles adecuados de 25(OH) D₃ en sangre para poder alcanzar dicho efecto reductor de riesgo, y esos niveles dependen no solo de la dieta, sino también del consumo de suplementos, hábitos dietéticos de la población, la raza, latitud y lugar del mundo donde nos encontremos, del momento del año y de la exposición solar^(159,163,164).

Profundizando en la importancia de estos otros factores, diferentes autores han defendido la influencia de la exposición solar sobre la génesis de la vitamina D, y su posible función protectora frente al CCR^(137,145). Así se mostró en un estudio reciente sobre la relación entre la alta frecuencia de quemaduras en la piel en los últimos 30 años de vida y la actividad profesional al aire libre, y su influencia sobre la reducción del riesgo de CCR⁽²³⁹⁾. Los autores sugirieron además una posible relación entre la ingesta de calcio y vitamina D, el fenotipo de la piel y la exposición solar, de tal forma que su efecto combinado podría jugar un papel en dicha protección.

A pesar de la influencia de la exposición solar, que puede comportarse como variable confusora, no se ha tenido en cuenta en todos los trabajos publicados sobre ingesta de vitamina D y CCR. En nuestro estudio de casos y controles si fue tomada en cuenta, pero no ejerció una influencia notable en el análisis global,

en el disgregado en ambos sexos, ni en el disgregado según localización tumoral ni para cáncer de colon ni de recto, pues al incluir las variables en los modelos de regresión no se produjo modificación significativa de la OR.

También se sostiene que el efecto protector de la vitamina D es dependiente de niveles adecuados de ingesta de calcio para obtener dicho efecto, lo cual traduce un efecto combinativo de la asociación de ambos elementos⁽¹⁵⁸⁾.

En la literatura se ha descrito que los efectos de la vitamina D y el calcio están interrelacionados, la vitamina D controla el calcio intracelular dentro de las criptas colónicas e incrementa la expresión del CaSR, esta asociación parece tener un fuerte impacto en la carcinogénesis^(141,167), y los efectos mediados por el calcio son fuertemente dependientes de los niveles de vitamina D^(141,167-170).

Esta asociación también es defendida por Ishihara⁽¹⁵⁸⁾ en su estudio de cohortes, donde no encontró asociación entre la dieta rica en vitamina D y el riesgo de CCR, argumentando que es necesaria una ingesta de calcio adecuada en la población para que la vitamina D ejerza su influencia, y se pueda alcanzar el efecto protector esperable; según refiere sin esta ingesta, la asociación puede no ser tan pronunciada y esto podría explicar por qué en otros trabajos tampoco se llegó a alcanzar el efecto con significación estadística⁽¹⁶²⁾.

Esta relación entre la vitamina D y el calcio, y su efecto sobre el CCR fue revisada en nuestro estudio de casos y controles sobre la ingesta de vitamina D, en el tercer modelo de análisis, donde entre otras variables se evaluó la influencia de la ingesta de calcio. Los resultados que obtuvimos fueron en la misma línea de protección que los dos modelos anteriores, con ORs similares, pero sin alcanzar la significación estadística. Por tanto, nuestro estudio no parece apoyar la hipótesis de que son necesarios unos niveles de calcio adecuados para alcanzar la protección de la vitamina D. En nuestro caso, aunque partimos de unas ingestas medias de calcio algo inferiores a las medias europeas, no observamos cambio en los resultados de los análisis multivariantes con y sin ingesta de calcio, por ello, en consonancia con lo descrito en la literatura, pensamos que los niveles de vitamina D plasmáticos adecuados, que son los que confieren el efecto protector, dependen además de la ingesta de esta vitamina, de otros muchos factores a parte de la ingesta de calcio.

3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

En esta tesis doctoral, el metaanálisis y el estudio de casos y controles realizados no están exentos de las limitaciones propias de este tipo de trabajos. La validez de los estudios de casos y controles para evidenciar efectos es más limitada que la de los estudios de cohortes^(7,84,152,230,231) o los ensayos clínicos^(150,151,240,241), pero las dificultades para llevar a cabo estos últimos, inherentes a su diseño, son importantes. Sin embargo, si el diseño del estudio de casos y controles es correcto, haciendo una elección de casos histológicamente confirmados y una buena selección de controles poblacionales, como en nuestro trabajo para aportar mayor validez, se puede conseguir una valiosa información y alcanzar una aceptable calidad de evidencia⁽⁸⁵⁾. Además la elección de un estudio de casos y controles puede ser acertada cuando se trata de estudiar una enfermedad con incidencia relativamente baja como en el caso del cáncer colorrectal.

Cabe decir que este metaanálisis es, junto con el estudio de Hunchareck et al.⁽⁸⁵⁾ el trabajo que ha incluido un mayor número de estudios de casos y controles, y mayor tamaño muestral acerca de la ingesta de calcio y vitamina D, y su relación con el CCR, aportando una potencia estadística elevada. Además se han seguido los parámetros de la guía PRISMA⁽¹⁷¹⁾ para obtener una calidad metodológica adecuada, en la búsqueda, selección e inclusión de estudios en la revisión sistemática y posterior metaanálisis. Sólo se incluyeron estudios con diseño de tipo casos y controles, que estuviesen publicados en lengua inglesa y que hablaran sobre la ingesta de calcio y/o vitamina D en la dieta, dando resultados de cálculos de riesgos [riesgo relativo (RR) o razón de riesgo u odds ratio (OR)], en caso de ser posible estratificados de acuerdo a los criterios propuestos en cada grupo de análisis (global, por sexo, por localización tumoral).

A continuación fue realizado un análisis de los estudios en función de la calidad de los mismos, siguiendo la escala de Newcastle-Otawa⁽¹⁷²⁾, observándose que la calidad mayoritaria de los trabajos era media o alta.

Se empleó el cálculo de la relación dosis-respuesta lineal utilizando una estimación de las pendientes para el cálculo de las ORs en cada una de las muestras⁽²³²⁾, como una variable continua, lo cual permite una estimación más vincula-

da a la dosis de ingesta concreta y no sólo a la distribución de las mismas en las muestras estudiadas en función de sus percentiles.

Adicionalmente, una vez obtenidas las ORs de tendencia se analizó la heterogeneidad entre los estudios⁽¹⁷⁷⁾, si esta era alta se empleó el modelo de efectos aleatorios de Der Simonian y Laird⁽¹⁷⁶⁾, y si esta era baja, se utilizó el modelo de efectos fijos de Mantel-Haenszel⁽¹⁷⁵⁾. También se estudiaron los posibles sesgos de publicación, de tal forma que no se encontraron sesgos de publicación empleando los métodos de Egger⁽¹⁷⁸⁾ y de Begg⁽¹⁷⁹⁾.

Respecto a nuestro estudio de casos y controles, cabe decir que se trata de un estudio bien planteado donde los equipos investigadores del proyecto MCC-Spain atesoran una amplia experiencia en la realización de estudios epidemiológicos sobre cáncer y disponen de personal adecuadamente capacitado para la realización de las encuestas⁽¹⁸⁰⁾.

Las limitaciones sobre la recogida de datos de la ingesta son importantes. Para contrarrestarla se ha utilizado un amplio cuestionario validado sobre factores de riesgo establecidos sobre el CCR, que fue cumplimentado por todos los participantes. Para el cálculo de la ingesta calórica y de los nutrientes incluidos en la composición de los alimentos, se utilizaron los datos del Centro de Estudios Superiores en Nutrición y Dietética (CESNID)⁽¹⁸⁴⁾, y se emplearon preguntas cruzadas para ajustar la frecuencia de alimentos ingeridos y para reducir la falsificación de grupos de alimentos⁽¹⁸⁵⁾, además se evaluó la notificación errónea incluyendo la identificación de posibles sujetos que informasen por debajo o por encima, empleando el método de gasto de energía total previsto (pTEE)⁽¹⁸⁶⁾.

Para limitar el efecto de ciertas variables que pudieran comportarse como factor de confusión se llevó a cabo el análisis utilizando modelos multivariantes en cada uno de los subanálisis realizados, como está recogido en otros trabajos^(218,220,226,227).

La limitación más importante de este estudio es la inherente a la propia naturaleza del mismo, es decir, la metodología de los estudios de casos y controles, ya que, en la recogida de la información sobre hábitos de vida y dietéticos del pasado de los participantes, el sesgo de recuerdo está presente. Además, en este tipo de estudios a diferencia de los estudios de cohortes, es difícil establecer una secuencia temporal entre exposición y efecto.

CONCLUSIONES

PRIMERA.- Con respecto a la ingesta de calcio y su relación con el cáncer colorrectal, nuestros hallazgos están en consonancia con la evidencia existente, y se ha observado efecto protector tanto en el metaanálisis (OR:0,94) como en el estudio de casos y controles (OR:0,96), del aumento en la ingesta diaria de calcio sobre la aparición del CCR.

SEGUNDA.- Con respecto al sexo, la ingesta de calcio presentó efecto protector de forma consistente en mujeres en ambos estudios, y en hombres el efecto protector se observó en el estudio de casos y controles, pero sin alcanzar la significación estadística.

TERCERA.- Según la localización tumoral, se observó efecto protector para el cáncer de colon en los dos estudios pero con significación estadística solo en el metaanálisis, y la protección sobre el cáncer de recto se observó solo en el estudio

CUARTA.- En relación a la localización geográfica, el efecto protector de la ingesta de calcio sobre el CCR fue evidente en América y en Asia, donde además de observarse diferencias demográficas importantes, las ingestas basales de calcio de sus poblaciones fueron más bajas que en Europa.

QUINTA.- Con respecto a la ingesta de vitamina D y su relación con el cáncer colorrectal, se observó tanto en nuestro metaanálisis como en el estudio de casos y controles que el aumento de la ingesta diaria de vitamina D ejerce un efecto protector débil sobre la aparición del CCR, observándose solamente significación estadística en el metaanálisis con una OR global de 0,96 por cada incremento de 100 UI/día en la ingesta.

SEXTA.- Cuando se analizó de manera separada en función del sexo, la ingesta de vitamina D, aunque presentó tendencia protectora, no alcanzó la significación estadística en ninguno de los dos estudios. Respecto a la localización tumoral, la tendencia fue hacia la protección tanto en el cáncer de colon como en el de recto, pero sin alcanzar la significación estadística en ninguno.

SÉPTIMA.- Respecto a la localización geográfica, solo en el continente europeo se observó efecto protector de la ingesta de vitamina D sobre el CCR, con significación estadística, atribuyendo dicho resultado a las diferencias en los comportamientos de sus habitantes en lo referente a la composición de sus dietas y al posible efecto de la exposición solar en los niveles de vitamina D en el organismo.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74.
2. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):153–73. *Rev Esp Patol* 2004;37(1):73-90.
3. Colina F. Protocolo e información sistematizada para los estudios histopatológicos relacionados con el carcinoma colorrectal. *Rev Esp Patol*. 2004;
4. Fernández W, Gaete F, Nielsen E, Olave E, Peñazola P, Pisano R, et al. Protocolo para el procesamiento de biopsias en cáncer colorrectal. In: *Manual de Protocolos para Anatomía Patológica*. p. 81-95.
5. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 2002;101(5):403–8.
6. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J cancer*. 2004;108(3):433–42.
7. Kato I, Akhmedkhanov A, Koenig K, Toniolo PG, Shore RE, Riboli E. Prospective study of diet and female colorectal cancer: The New York university women’s health study. *Nutr Cancer*. 1997;28(3):276–81.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6):394-424.
9. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–91.
10. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356–87.
11. International Agency for Research on Cancer. Cancer Fact Sheets: Colorectal Cancer. 2012; Available from: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=6&type=0&sex=0>
12. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799–825.

13. Gulbake A, Jain A, Jain A, Jain A, Jain SK. Insight to drug delivery aspects for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(2):582.
14. Lin HN, Gu XY, Zhang SW, Zeng HM, Wei WW, Zheng RS. Analysis on incidence and mean age at diagnosis for Global Cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2018;40(7):543–9.
15. Sandouk F, Al Jerf F, Al-Halabi MHDB. Precancerous lesions in colorectal cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:457901.
16. Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, et al. Moderate Alcohol Intake and Cancer Incidence in Women. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009;101(5):296–305.
17. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004;140(8):603–13.
18. Crosbie AB, Roche LM, Johnson LM, Pawlish KS, Paddock LE, Stroup AM. Trends in colorectal cancer incidence among younger adults-Disparities by age, sex, race, ethnicity, and subsite. *Cancer Med*. 2018;7(8):4077–86.
19. Lung MS, Trainer AH, Campbell I, Lipton L. Familial colorectal cancer. *Intern Med J*. 2015;45(5):482–91.
20. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009;76(1):1–18.
21. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer Risks Associated With Germline Mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Lynch Syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304.
22. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): Frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat*. 1994;3(2):121–5.
23. Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, et al. Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res*. 1992;52(14):4055–7.
24. Knudsen AL, Bülow S, Tomlinson I, Möslin G, Heinimann K, Christensen

- IJ. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. *Color Dis.* 2010;12:e243–9.
25. Boparai KS, Dekker E, van Eeden S, Polak MM, Bartelsman JFWM, Mathus-Vliegen EMH, et al. Hyperplastic Polyps and Sessile Serrated Adenomas as a Phenotypic Expression of MYH-Associated Polyposis. *Gastroenterology.* 2008;135(6):2014–8.
 26. Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP, Houlston RS. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):3975–80.
 27. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RKS, et al. Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH. *N Engl J Med.* 2003;348(9):791–9.
 28. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002;30(2):227–32.
 29. Schreiber IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The Hamartomatous Polyposis Syndromes: A Clinical and Molecular Review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):476–90.
 30. Risk management for juvenile polyposis syndrome | eviQ [Internet]. Available from: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/risk-management/751-risk-management-for-juvenile-polyposis-syndrom>
 31. Yiu AJ, Yiu CY. Biomarkers in Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(3):1093–102.
 32. Carethers JM, Jung BH. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2015;149(5):1177–1190.
 33. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW, et al. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013;339(6127):1546–58.
 34. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015;21(11):1350–6.
 35. Wielandt AM, Villarroel C, Hurtado C, Simian D, Zamorano D, Martínez M, et al. Caracterización de pacientes con cáncer colorrectal esporádico ba-

- sado en la nueva subclasificación molecular de consenso. *Rev Med Chil.* 2017;145(4):419–30.
36. Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, Kondo T, Kagaya T, Kaneko S, et al. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J Clin Invest.* 2008;118(2):560–70.
 37. Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, Li SY, Alavi K, Baxter NN, et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(7):950–7.
 38. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125(5):1311–9.
 39. Dobbins WO. Dysplasia and Malignancy in Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Med.* 1984;35(1):33–48.
 40. Kiran RP, Khoury W, Church JM, Lavery IC, Fazio VW, Remzi FH. Colorectal Cancer Complicating Inflammatory Bowel Disease: Similarities and Differences Between Crohn's. *Ann Surg.* 2010;252(2):330–5.
 41. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Harpaz N, Present DH. Screening and Surveillance Colonoscopy in Chronic Crohn's Colitis: Results of a Surveillance Program Spanning 25 Years. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(9):993–8.
 42. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2017. Continuous Update Project-Report Summary. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. Available wcrf.org/colorectal-cancer-2017.
 43. Sung J, Song Y-M, Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Height and Site-specific Cancer Risk: A Cohort Study of a Korean Adult Population. *Am J Epidemiol.* 2009;170(1):53–64.
 44. Lundqvist E, Kaprio J, Verkasalo PK, Pukkala E, Koskenvuo M, Söderberg KC, et al. Co-twin control and cohort analyses of body mass index and height in relation to breast, prostate, ovarian, corpus uteri, colon and rectal cancer among Swedish and Finnish twins. *Int J Cancer.* 2007;121(4):810–8.
 45. Engeland A, Tretli S, Austad G, Bjørge T. Height and Body Mass Index in Re-

- lation to Colorectal and Gallbladder Cancer in Two Million Norwegian Men and Women. *Cancer Causes Control*. 2005;16(8):987–96.
46. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569–78.
 47. Harriss DJ, Atkinson G, George K, Tim Cable N, Reilly T, Haboubi N, et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Color Dis*. 2009;11(6):547–63.
 48. Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ, Norat T, Rinaldi S, Nieters A, et al. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2007;121(2):368–76.
 49. Zhou B, Shu B, Yang J, Liu J, Xi T, Xing Y. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2014;25(10):1397–405.
 50. Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sugawara Y, Sasazuki S, et al. Association between body mass index and the colorectal cancer risk in Japan: pooled analysis of population-based cohort studies in Japan. *Ann Oncol*. 2012;23(2):479–90.
 51. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(1):e53916.
 52. Lundqvist E, Kaprio J, Verkasalo PK, Pukkala E, Koskenvuo M, Söderberg KC, et al. Co-twin control and cohort analyses of body mass index and height in relation to breast, prostate, ovarian, corpus uteri, colon and rectal cancer among Swedish and Finnish twins. *Int J Cancer*. 2007;121(4):810–8.
 53. Ho GYF, Wang T, Gunter MJ, Strickler HD, Cushman M, Kaplan RC, et al. Adipokines linking obesity with colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Res*. 2012;72(12):3029–37.
 54. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Norat T, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med*. 2014;12(1):168.

55. Odegaard AO, Koh W-P, Yuan J-M. Combined lifestyle factors and risk of incident colorectal cancer in a Chinese population. *Cancer Prev Res.* 2013;6(4):360–7.
56. Simons CCJM, Hughes LAE, van Engeland M, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Weijenberg MP. Physical Activity, Occupational Sitting Time, and Colorectal Cancer Risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(6):514–30.
57. Inoue M, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Daily Total Physical Activity Level and Total Cancer Risk in Men and Women: Results from a Large-scale Population-based Cohort Study in Japan. *Am J Epidemiol.* 2008;168(4):391–403.
58. Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, Boutron-Ruault M-C, Pischon T, Mazuir M, et al. Physical Activity and Risk of Colon and Rectal Cancers: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2398–407.
59. Calton BA, Lacey J V., Schatzkin A, Schairer C, Colbert LH, Albanes D, et al. Physical activity and the risk of colon cancer among women: A prospective cohort study (United States). *Int J Cancer.* 2006;119(2):385–91.
60. Larsson SC, Rutegård J, Bergkvist L, Wolk A. Physical activity, obesity, and risk of colon and rectal cancer in a cohort of Swedish men. *Eur J Cancer.* 2006;42(15):2590–7.
61. Batty GD, Shipley MJ, Kivimaki M, Marmot M, Davey Smith G. Walking pace, leisure time physical activity, and resting heart rate in relation to disease-specific mortality in London: 40 years follow-up of the original Whitehall study. An update of our work with professor Jerry N. Morris (1910-2009). *Ann Epidemiol.* 2010;20(9):661–9.
62. Murphy N, Cross AJ, Abubakar M, Jenab M, Aleksandrova K, Boutron-Ruault M-C, et al. A Nested Case–Control Study of Metabolically Defined Body Size Phenotypes and Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLOS Med.* 2016;13(4):e1001988.
63. Tran TT, Naigamwalla D, Oprescu AI, Lam L, McKeown-Eyssen G, Bruce

- WR, et al. Hyperinsulinemia, But Not Other Factors Associated with Insulin Resistance, Acutely Enhances Colorectal Epithelial Proliferation in Vivo. *Endocrinology*. 2006;147(4):1830–7.
64. Song BK, Cho KO, Jo Y, Oh JW, Kim YS. Colon transit time according to physical activity level in adults. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(1):64–9.
 65. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal Cancer Risk, Chronic Illnesses, Operations, and Medications: Case Control Results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res*. 1988;48(15):4399–404.
 66. Asano TK, McLeod RS. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004079.
 67. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The Effect of Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in Familial Adenomatous Polyposis. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1946–52.
 68. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanas A, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1674–82.
 69. Dannenberg AJ, Zakim D. Chemoprevention of colorectal cancer through inhibition of cyclooxygenase-2. *Semin Oncol*. 1999;26(5):499–504.
 70. Gupta RA, DuBois RN. Translational studies on Cox-2 inhibitors in the prevention and treatment of colon cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;910:196–204.
 71. Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cyclooxygenase-2 Inhibitors for Primary Prevention of Colorectal Cancer: A Systematic Review Prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):376.
 72. Kantor ED, Lampe JW, Peters U, Shen DD, Vaughan TL, White E. Use of glucosamine and chondroitin supplements and risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 2013;24(6):1137–46.
 73. Kantor ED, Zhang X, Wu K, Signorello LB, Chan AT, Fuchs CS, et al. Use of glucosamine and chondroitin supplements in relation to risk of colorectal cancer: Results from the Nurses' Health Study and Health Professionals follow-up study. *Int J cancer*. 2016;139(9):1949–57.

74. Vaiopoulos AG, Papachroni KK, Papavassiliou AG. Colon carcinogenesis: Learning from NF- κ B and AP-1. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(7):1061–5.
75. Ibáñez-Sanz G, Díez-Villanueva A, Vilorio-Marqués L, Gracia E, Aragonés N, Olmedo-Requena R, et al. Possible role of chondroitin sulphate and glucosamine for primary prevention of colorectal cancer. Results from the MCC-Spain study. *Sci Rep.* 2018;8(1):2040.
76. Wakai K, Kojima M, Tamakoshi K, Watanabe Y, Hayakawa N, Suzuki K, et al. Alcohol consumption and colorectal cancer risk: findings from the JACC Study. *J Epidemiol.* 2005;15 Suppl 2:S173-9.
77. Thomas DB. Alcohol as a cause of cancer. *Environ Health Perspect.* 1995;103(suppl 8):153–60.
78. Akhter M, Kuriyama S, Nakaya N, Shimazu T, Ohmori K, Nishino Y, et al. Alcohol consumption is associated with an increased risk of distal colon and rectal cancer in Japanese men: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer.* 2007;43(2):383–90.
79. Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc.* 2006;65(03):278–90.
80. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(8):599–612.
81. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol.* 2006;7(2):149–56.
82. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, Foods, and Colorectal Cancer Prevention. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1244-1260.e16.
83. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res.* 2010;70(6):2406–14.
84. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(13):1015–22.
85. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: A meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer.* 2009;61(1):47–69.

86. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, et al. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One*. 2012;7(6):e39361.
87. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, et al. Dietary Fiber and Colorectal Cancer Risk: A Nested Case-Control Study Using Food Diaries. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):614–26.
88. Tsubono Y, Otani T, Kobayashi M, Yamamoto S, Sobue T, Tsugane S. No association between fruit or vegetable consumption and the risk of colorectal cancer in Japan. *Br J Cancer*. 2005;92(9):1782–4.
89. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, et al. Fruits, Vegetables, and Colon Cancer Risk in a Pooled Analysis of 14 Cohort Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2007;99(19):1471–83.
90. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R. A Prospective Study of Red and Processed Meat Intake in Relation to Cancer Risk. *PLoS Med*. 2007;4(12):e325.
91. Oba S, Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, et al. The relationship between the consumption of meat, fat, and coffee and the risk of colon cancer: A prospective study in Japan. *Cancer Lett*. 2006;244(2):260–7.
92. Spencer EA, Key TJ, Appleby PN, Dahm CC, Keogh RH, Fentiman IS, et al. Meat, poultry and fish and risk of colorectal cancer: pooled analysis of data from the UK dietary cohort consortium. *Cancer Causes Control*. 2010;21(9):1417–25.
93. Yu X-F, Zou J, Dong J. Fish consumption and risk of gastrointestinal cancers: A meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15398.
94. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttorp MJ, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer Risk. *JAMA*. 2006;295(4):403.
95. Lamprecht S, Lipkin M. Cellular Mechanisms of Calcium and Vitamin D in the Inhibition of Colorectal Carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;952(1):73–87.
96. Larsson SC, Bergkvist L, Rutegård J, Giovannucci E, Wolk A. Calcium and dairy food intakes are inversely associated with colorectal cancer risk in the Cohort of Swedish Men. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(3):667–73.

97. Wakai K, Date C, Fukui M, Tamakoshi K, Watanabe Y, Hayakawa N, et al. Dietary fiber and risk of colorectal cancer in the Japan collaborative cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(4):668–75.
98. Schatzkin A, Mouw T, Park Y, Subar AF, Kipnis V, Hollenbeck A, et al. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1353–60.
99. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, et al. Dietary Fiber Intake and Risk of Colorectal Cancer. *JAMA.* 2005;294(22):2849.
100. Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2011;343:d6617.
101. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(11):1071–82.
102. Kyrø C, Skeie G, Loft S, Landberg R, Christensen J, Lund E, et al. Intake of whole grains from different cereal and food sources and incidence of colorectal cancer in the Scandinavian HELGA cohort. *Cancer Causes Control.* 2013;24(7):1363–74.
103. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60 000 women. *Br J Cancer.* 2005;92(9):1803–7.
104. Park Y, Subar AF, Kipnis V, Thompson FE, Mouw T, Hollenbeck A, et al. Fruit and Vegetable Intakes and Risk of Colorectal Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol.* 2007;166(2):170–80.
105. Nomura AMY, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Pike MC, et al. Association of vegetable, fruit, and grain intakes with colorectal cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(3):730–7.
106. Van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1441–52.
107. Aoyama N, Kawado M, Yamada H, Hashimoto S, Suzuki K, Wakai K, et al.

- Low Intake of Vegetables and Fruits and Risk of Colorectal Cancer: The Japan Collaborative Cohort Study. *J Epidemiol.* 2014;24(5):353–60.
108. Vogtman E, Xiang Y-B, Li H-L, Levitan EB, Yang G, Waterbor JW, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of colorectal cancer: results from the Shanghai Men's Health Study. *Cancer Causes Control.* 2013;24(11):1935–45.
 109. Bobe G, Murphy G, Albert PS, Sansbury LB, Lanza E, Schatzkin A, et al. Dietary lignan and proanthocyanidin consumption and colorectal adenoma recurrence in the Polyp Prevention Trial. *Int J cancer.* 2012;130(7):1649–59.
 110. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(6):1402S-1406S.
 111. Trichopoulos A, Laggiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev.* 1997;55:383–9.
 112. Bamia C, Laggiou P, Buckland G, Grioni S, Agnoli C, Taylor AJ, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(4):317–28.
 113. Fung TT, Hu FB, Wu K, Chiuve SE, Fuchs CS, Giovannucci E. The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1429–35.
 114. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Palli D, Masala G, Sacerdote C, et al. Italian mediterranean index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2013;132(6):1404–11.
 115. Sesink AL, Termont DS, Kleibeuker JH, Van der Meer R. Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Res.* 1999;59(22):5704–9.
 116. Huang X. Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 2003;533(1–2):153–71.
 117. Alexander DD, Cushing CA, Lowe KA, Scurman B, Roberts MA. Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1402–9.

118. Kabat GC, Shikany JM, Beresford SAA, Caan B, Neuhouser ML, Tinker LF, et al. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control*. 2008;19(10):1291–8.
119. Howarth NC, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. The association of glycemic load and carbohydrate intake with colorectal cancer risk in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):1074–82.
120. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers. *JAMA*. 2009;301(1):39.
121. Tennakoon S, Aggarwal A, Kállay E. The calcium-sensing receptor and the hallmarks of cancer. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2016;1863(6):1398–407.
122. Brennan SC, Thiem U, Roth S, Aggarwal A, Fetahu IS, Tennakoon S, et al. Calcium sensing receptor signalling in physiology and cancer. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2013;1833(7):1732–44.
123. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–8.
124. Aranceta J, Serra L, Arija V, Gil A, Martínez E, Ortega R, et al. Objetivos nutricionales para la población española. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2011. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2011;17(4):178–99.
125. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res*. 2018;50:1–13.
126. Chao-Xuan Zhang, Brittney V. Weber, Jerdravee Thammavong, Thomas A. Grover A, Wells DS. Identification of Carboxyl-Terminal Peptide Fragments of Parathyroid Hormone in Human Plasma at Low-Picomolar Levels by Mass Spectrometry. 2005;
127. D'Amour P. Acute and chronic regulation of circulating PTH: Significance in health and in disease. *Clin Biochem*. 2012;45(12):964–9.
128. Hashizume Y, Waguri S, Watanabe T, Kominami E, Uchiyama Y. Cysteine proteinases in rat parathyroid cells with special reference to their correla-

- tion with parathyroid hormone (PTH) in storage granules. *J Histochem Cytochem.* 1993;41(2):273–82.
129. Naot D, Musson DS, Cornish J. The Activity of Peptides of the Calcitonin Family in Bone. *Physiol Rev.* 2019;99(1):781–805.
 130. Mulligan GB, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res.* 2010;25(4):928–30.
 131. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1108–10.
 132. Clinckspoor I, Verlinden L, Mathieu C, Bouillon R, Verstuyf A, Decallonne B. Vitamin D in thyroid tumorigenesis and development. *Prog Histochem Cytochem.* 2013;48(2):65–98.
 133. Perwad F, Portale AA. Vitamin D metabolism in the kidney: Regulation by phosphorus and fibroblast growth factor 23. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347(1–2):17–24.
 134. Chanakul A, Zhang MYH, Louw A, Armbrecht HJ, Miller WL, Portale AA, et al. FGF-23 Regulates CYP27B1 Transcription in the Kidney and in Extra-Renal Tissues. *PLoS One.* 2013;8(9):e72816.
 135. Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev.* 2018;76(1):60–76.
 136. Harada S, Mizoguchi T, Kobayashi Y, Nakamichi Y, Takeda S, Sakai S, et al. Daily administration of eldecalcitol (ED-71), an active vitamin D analog, increases bone mineral density by suppressing RANKL expression in mouse trabecular bone. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):461–73.
 137. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365–408.
 138. Nakamichi Y, Udagawa N, Suda T, Takahashi N. Mechanisms involved in bone resorption regulated by vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;177:70–6.
 139. Compston JE, Merrett AL, Hammett FG, Magill P. Comparison of the appearance of radiolabelled vitamin D₃ and 25-hydroxy-vitamin D₃ in the

- chylomicron fraction of plasma after oral administration in man. *Clin Sci*. 1981;60(2):241–3.
140. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D 3 : Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D 3 Synthesis in Human Skin*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(2):373–8.
141. Luong K, Nguyen LTH. The beneficial role of vitamin D and its analogs in cancer treatment and prevention. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(3):192–201.
142. Vernez D, Milon A, Vuilleumier L, Bulliard J-L. Anatomical exposure patterns of skin to sunlight: relative contributions of direct, diffuse and reflected ultraviolet radiation. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):383–90.
143. Kimlin MG, Martinez N, Green AC, Whiteman DC. Anatomical distribution of solar ultraviolet exposures among cyclists. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2006;85(1):23–7.
144. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev*. 2008;66(suppl_2):S73–87.
145. Hadden MK. Hedgehog and Vitamin D Signaling Pathways in Development and Disease. *Vitam Horm*. 2016;100:231–53.
146. Gibbs NK, Norval M. Photoimmunosuppression: a brief overview. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(2):57–64.
147. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):584–96.
148. Kim IM, Norris KC, Artaza JN. Vitamin D and Cardiac Differentiation. *Vitam Horm*. 2016;100:299–320.
149. Xu Y, Sun Z. Molecular Basis of Klotho: From Gene to Function in Aging. *Endocr Rev*. 2015;36(2):174–93.
150. Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, Hind D, Pilgrim H, Tappenden P. Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2010;32(5):789–803.
151. Baron JA, Barry EL, Mott LA, Rees JR, Sandler RS, Snover DC, et al. A trial

- of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1519–30.
152. Aune D, Lau R, Chan DSM, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol.* 2012;23(1):37–45.
 153. Keum N, Aune D, Greenwood DC, Ju W, Giovannucci EL. Calcium intake and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer.* 2014;135(8):1940–8.
 154. Heine-Bröring RC, Winkels RM, Renkema JMS, Kragt L, van Orten-Luiten A-CB, Tigchelaar EF, et al. Dietary supplement use and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analyses of prospective cohort studies. *Int J Cancer.* 2015;136(10):2388–401.
 155. De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract--II. *Nutrients. Oral Oncol.* 1999;35(1):22–6.
 156. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(7):684–96.
 157. Shin A, Li H, Shu X-O, Yang G, Gao Y-T, Zheng W. Dietary intake of calcium, fiber and other micronutrients in relation to colorectal cancer risk: Results from the Shanghai Women's Health Study. *Int J Cancer.* 2006;119(12):2938–42.
 158. Ishihara J, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1576–83.
 159. Mizoue T, Kimura Y, Toyomura K, Nagano J, Kono S, Mibu R, et al. Calcium, dairy foods, vitamin D, and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(10):2800–7.
 160. Garland C, Barrett-Connor E, Rossof A, Shekelle R, Criqui M, Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: A 19-year prospective study in men. *Lancet.* 1985;325(8424):307–9.
 161. Aggarwal A, Prinz-Wohlgenannt M, Tennakoon S, Höbaus J, Boudot C, Mentaverri R, et al. The calcium-sensing receptor: A promising target for prevention of colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2015;1853(9):2158–67.

162. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. 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(12):827.
163. McCullough ML, Bostick RM, Daniel CR, Flanders WD, Shaikat A, Davison J, et al. Vitamin D status and impact of vitamin D3 and/or calcium supplementation in a randomized pilot study in the Southeastern United States. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(6):678–86.
164. Neuhouser ML, Manson JE, Millen A, Pettinger M, Margolis K, Jacobs ET, et al. The Influence of Health and Lifestyle Characteristics on the Relation of Serum 25-Hydroxyvitamin D With Risk of Colorectal and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol.* 2012;175(7):673–84.
165. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980;9(3):227–31.
166. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong Y-S. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(1):31–8.
167. Giovannucci E. Strengths and Limitations of Current Epidemiologic Studies: Vitamin D as a Modifier of Colon and Prostate Cancer Risk. *Nutr Rev.* 2008;65(suppl_2):S77–9.
168. Grau M V, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR, et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Dec;95(23):1765–71.
169. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(6):437–46.
170. Kesse E, Boutron-Ruault M-C, Norat T, Riboli E, Clavel-Chapelon F. Dietary calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and the risk of colorectal adenoma and cancer among French women of the E3N-EPIC prospective study. *Int J Cancer.* 2005;117(1):137–44.
171. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507–11.

172. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
173. Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev.* 1987;9:1–30.
174. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 1992;135.
175. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959;22(4):719–48.
176. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177–88.
177. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557–60.
178. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629–34.
179. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994;50(4):1088–101.
180. Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Martín V, Llorca J, Moreno V, et al. Population-based multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain): rationale and study design. *Gac Sanit.* 2015;29(4):308–15.
181. Agencia Estatal de Meteorología - AEMET. Gobierno de España. Available www.aemet.es
182. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Available <https://health.gov/paguidelines/report/>
183. García-Closas R, García-Closas M, Kogevinas M, Malats N, Silverman D, Serra C, et al. Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *Eur J Cancer.* 2007;43(11):1731–40.
184. Farrán A ZR and CP. Tablas de composición de alimentos del CESNID. McGraw-Hill / Interamericana y Edicions Universitat de Barcelona. 2003.

185. Calvert C, Cade J, Barrett JH, Woodhouse A. Using cross-check questions to address the problem of mis-reporting of specific food groups on Food Frequency Questionnaires. UKWCS Steering Group. United Kingdom Women's Cohort Study Steering Group. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51(10):708–12.
186. Mendez MA, Popkin BM, Buckland G, Schroder H, Amiano P, Barricarte A, et al. Alternative Methods of Accounting for Underreporting and Overreporting When Measuring Dietary Intake-Obesity Relations. *Am J Epidemiol.* 2011;173(4):448–58.
187. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(4):1220S-1228S.
188. Marrie RA, Dawson N V, Garland A. Quantile regression and restricted cubic splines are useful for exploring relationships between continuous variables. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(5):511-7.e1.
189. Stone C. Additive splines in statistics. *Proc Stat Comput Sect.* 1985;27:45–8.
190. Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornée J, Charnay B, Berthezene P, Day N. Case-control study on colorectal cancer and diet in marseilles. *Int J Cancer.* 1986;38(2):183–91.
191. Slattery ML, Sorenson AW, Ford MH. Dietary calcium intake as a mitigating factor in colon cancer. *Am J Epidemiol.* 1988;128(3):504–14.
192. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Estève J, Lee J, Day NE. Colorectal cancer and diet in an asian population—A case-control study among Singapore Chinese. *Int J Cancer.* 1989;43(6):1007–16.
193. Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Wilkinson G. A case-control study of diet and rectal cancer in western New York. *Am J Epidemiol.* 1990;131(4):612–24.
194. Peters RK, Pike MC, Garabrant D, Mack TM. Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes Control.* 1992;3(5):457–73.
195. Meyer F, White E. Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. *Am J Epidemiol.* 1993;138(4):225–36.
196. Ferraroni M, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, Decarli A. Selected micronutrient intake and the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1994;70(6):1150–5.

197. Kampman E, Van't Veer P, Hiddink GJ, Van Aken-Schneijder P, Kok FJ, Hermus RJJ. Fermented dairy products, dietary calcium and colon cancer: A case-control study in the netherlands. *Int J Cancer*. 1994;59(2):170–6.
198. Boutron MC, Faivre J, Marteau P, Couillaud C, Senesse P, Quipourt V. Calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and colorectal carcinogenesis: a French case--control study. *Br J Cancer*. 1996;74(1):145–51.
199. Pritchard RS, Baron JA, Gerhardsson de Verdier M. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(11):897–900.
200. De Stefani E, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H, Ronco A. Influence of dietary levels of fat, cholesterol, and calcium on colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 1997;29(1):83–9.
201. Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P, Perret C, Potvin C, Gravel D, et al. Nutritional factors and colon carcinoma: a case-control study involving french canadians in Montréal, Quebec, Canada. *Cancer*. 1997;80(5):858–64.
202. La Vecchia C, Braga C, Negri E, Franceschi S, Russo A, Conti E, et al. Intake of selected micronutrients and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 1997;73(4):525–30.
203. Marcus PM, Newcomb PA. The association of calcium and vitamin D, and colon and rectal cancer in Wisconsin women. *Int J Epidemiol*. 1998;27(5):788–93.
204. Kampman E, Slattery ML, Caan B, Potter JD. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. 2000;11(5):459–66.
205. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Selected micronutrients and colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2000;36(16):2115–9.
206. Amaral T, de Almeida MDV, Barros H. Diet and colorectal cancer in Portugal. *IARC Sci Publ*. 2002;156:549–52.
207. Satia-Abouta J, Galanko JA, Martin CF, Potter JD, Ammerman A, Sandler RS. Associations of micronutrients with colon cancer risk in african americans and whites. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers*. 2003;12(8).
208. Fernandez E, Gallus S, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Franceschi S. Family history and environmental risk factors for colon cancer. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers*. 2004;13(4).

209. Slattery ML, Neuhausen SL, Hoffman M, Caan B, Curtin K, Ma KN, et al. Dietary calcium, vitamin D, VDR genotypes and colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2004;111(5):750–6.
210. Wakai K, Hirose K, Matsuo K, Ito H, Kuriki K, Suzuki T, et al. Dietary risk factors for colon and rectal cancers: A comparative case-control study. *J Epidemiol*. 2006;16(3):125–35.
211. Theodoratou E, Farrington SM, Tenesa A, McNeill G, Cetnarskyj R, Barnettson RA, et al. Modification of the inverse association between dietary vitamin D intake and colorectal cancer risk by a Fok I variant supports a chemoprotective action of Vitamin D intake mediated through VDR binding. *Int J Cancer*. 2008;123(9):2170–9.
212. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJB, 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:b5500.
213. van Lee L, Heyworth J, McNaughton S, Iacopetta B, Clayforth C, Fritschi L. Selected dietary micronutrients and the risk of right- and left-sided colorectal cancers: a case-control study in Western Australia. *Ann Epidemiol*. 2011;21(3):170–7.
214. Banqué M, Raidó B, Masuet C, Ramon JM. Food groups and nutrient intake and risk of colorectal cancer: a hospital-based case-control study in Spain. *Nutr Cancer*. 2012;64(3):386–92.
215. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
216. Key TJ, Appleby PN, Masset G, Brunner EJ, Cade JE, Greenwood DC, et al. Vitamins, minerals, essential fatty acids and colorectal cancer risk in the United Kingdom Dietary Cohort Consortium. *Int J Cancer*. 2012;131(3):E320–5.
217. Van der Rhee H, Coebergh JW, de Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1422–36.
218. Sun Z, Zhu Y, Wang PP, Roebötham B, Zhao J, Zhao J, et al. Reported intake of selected micronutrients and risk of colorectal cancer: results from a large

- population-based case-control study in Newfoundland, Labrador and Ontario, Canada. *Anticancer Res.* 2012;32(2):687–96.
219. Galas A, Augustyniak M, Sochacka-Tatara E. Does dietary calcium interact with dietary fiber against colorectal cancer? A case-control study in Central Europe. *Nutr J.* 2013;12(1):134.
220. Han C, Shin A, Lee J, Lee J, Park JW, Oh JH, et al. Dietary calcium intake and the risk of colorectal cancer: a case control study. *BMC Cancer.* 2015;15(1):966.
221. Tayyem R, Bawadi H, Shehadah I, Abu-Mweis S, Agraib L, Bani-Hani K, et al. Macro and micronutrients consumption and the risk for colorectal cancer among Jordanians. *Nutrients.* 2015;7(3):1769–86.
222. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Chan JM, Gaziano JM, Willett W, et al. Milk intake, circulating levels of insulin-like growth factor-I, and risk of colorectal cancer in men. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(17):1330–6.
223. Ashmore JH, Gallagher CJ, Lesko SM, Muscat JE, Hartman TJ, Lazarus P. No association between vitamin D intake, VDR polymorphisms, and colorectal cancer in a population based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(10):1635–7.
224. Laso N, Mas S, Jose Lafuente M, Casterad X, Trias M, Ballesta A, et al. Decrease in specific micronutrient intake in colorectal cancer patients with tumors presenting Ki-ras mutation. *Anticancer Res.* 24(3b):2011–20.
225. Lipworth L, Bender TJ, Rossi M, Bosetti C, Negri E, Talamini R, et al. Dietary vitamin D intake and cancers of the colon and rectum: A case-control study in Italy. *Nutr Cancer.* 2009;61(1):70–5.
226. Rosato V, Bosetti C, Levi F, Polesel J, Zucchetto A, Negri E, et al. Risk factors for young-onset colorectal cancer. *Cancer Causes Control.* 2013;24(2):335–41.
227. Slattery ML, Wolff RK, Herrick JS, Caan BJ, Samowitz W. Calcium, vitamin D, VDR genotypes, and epigenetic and genetic changes in rectal tumors. *Nutr Cancer.* 2010;62(4):436–42.
228. Olsen J, Lynggaard J, Kronborg O, Ewertz M. Dietary risk factors for cancer and adenomas of the large intestine. A case-control study within a screening trial in Denmark. *Eur J Cancer.* 1994;30(1):53–60.

229. Azeem S, Gillani SW, Siddiqui A, Jandrajupalli SB, Poh V, Syed Sulaiman SA. Diet and colorectal cancer risk in Asia--a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(13):5389–96.
230. Bostick RM, Potter JD, Sellers TA, McKenzie DR, Kushi LH, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer among older women. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 1993;137(12):1302–17.
231. Järvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Aromaa A. Prospective study on milk products, calcium and cancers of the colon and rectum. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(11):1000–7.
232. Orsini N, Bellocco R. Generalized least squares for trend estimation of summarized dose-response data, *Stata J.* 2006;6(1):40–57.
233. Ollberding NJ, Nomura AMY, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Racial/ethnic differences in colorectal cancer risk: The multiethnic cohort study. *Int J Cancer.* 2011;129(8):1899–906.
234. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3775–82.
235. Lin J, Zhang SM, Cook NR, Manson JE, Lee I-M, Buring JE. Intakes of calcium and vitamin D and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol.* 2005;161(8):755–64.
236. Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, Sellers TA, Greenstein J, Hong CP, et al. A prospective cohort study of intake of calcium, vitamin D, and other micronutrients in relation to incidence of rectal cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7(3):221–5.
237. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention. *Am J Prev Med.* 2007;32(3):210–6.
238. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):567–80.

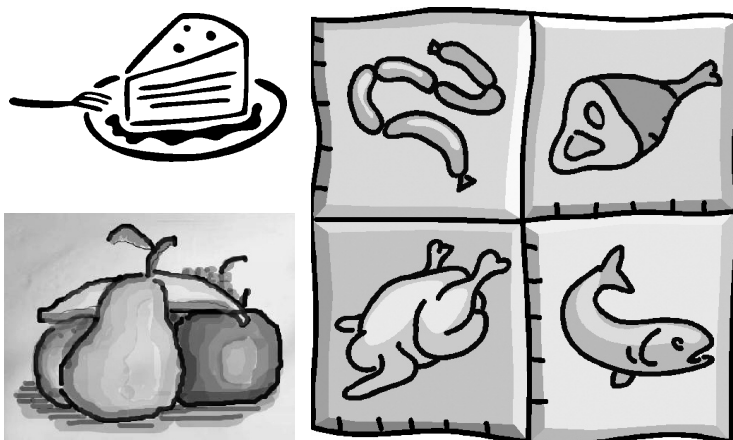
239. Vallès X, Alonso MH, López-Caleya JF, Díez-Obrero V, Dierssen-Sotos T, Lope V, et al. Colorectal cancer, sun exposure and dietary vitamin D and calcium intake in the MCC-Spain study. *Environ Int.* 2018;121:428–43.
240. Grau M V, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR, et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(23):1765–71.
241. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44.

ANEXOS

ANEXO I. Cuestionario de alimentos

Estudio MCC-Spain

CUESTIONARIO ALIMENTARIO



**Si tiene cualquier duda en rellenar este cuestionario,
por favor, contacte con:**

INSTRUCCIONES

- En este cuestionario vamos a preguntarle sobre sus hábitos alimentarios durante **el último año**.
- Aunque sus hábitos hayan podido cambiar durante este tiempo, por favor, intente recordar, **en término medio**, cada cuando comía cada alimento.
- **No deje preguntas en blanco:**
 - Si no está seguro, dé una respuesta aproximada.
 - Si no comía algunos de los alimentos, marque la casilla "*Nunca o menos de 1 vez por mes*".
- Para cada alimento, tenga en cuenta tanto cuando lo comía **sólo como combinado o mezclado con otros alimentos** (por ejemplo, huevos en la tortilla, pollo en la paella, legumbres y embutidos en potajes, jamón en bocadillos, etc.)
- En su respuesta, incluya alimentos comidos tanto en casa como en el trabajo, restaurantes, etc.
- Cuando en algún alimento se indique "*en temporada*", como en el caso de helados y algunas frutas, indique la frecuencia de **consumo durante la temporada**.
- Si es necesario, puede pedir la ayuda de un familiar o amigo para contestar el cuestionario. Sin embargo, **usted siempre debe participar en las respuestas**.

EJEMPLO (no escriba en esta página)

Para cada alimento tendrá que marcar con una señal (X) la casilla que más se aproxime a la frecuencia con la que solía comer cada alimento en la cantidad especificada.

IMPORTANTE: NO SE DEJE NINGUNA CASILLA VACÍA, EN CASO DE QUE NO COMA UN ALIMENTO MARQUE SIEMPRE LA CASILLA DE MENOS FRECUENCIA es decir Nunca o menos de una vez por mes / Nunca o casi nunca...

Por ejemplo:

1. Si usted comía una ración de pollo 1 vez por semana, nunca comía pato o aves de caza, y come 1 tortilla de 2 huevos más un huevo frito por semana, respondería de la siguiente manera:

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Pollo o pavo (1 pieza o ración)				X				
Pato o aves de caza: faisán, perdiz, codornices, etc.... (1 pieza o ración)	X							
Huevos: fritos, duros, tortilla, etc.... (uno)					X			

2. Si cuando comía pollo, lo comía a la plancha la mitad de veces, rebozado algunas veces y en paella algunas veces, respondería de la siguiente manera:

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén			X		
Frito	X				
Rebozado, empanado o enharinado		X			
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido		X			
Al horno, al ast o asado	X				
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego	X				
Otros (especificar): _____	X				

Ahora queremos preguntarle sobre la dieta que ha tenido **durante el último año**. Primero, vamos a hacer un breve repaso de qué come habitualmente, y luego vamos a recoger información más detallada. Por favor, marque con una señal (X) la casilla que más se aproxima a la frecuencia media con la que solía comer cada alimento, en la cantidad especificada.

A. Preguntas de hábitos generales

A.1. ¿Cuántas veces al día suele comer, incluyendo desayuno, meriendas/snacks, comida, y cena?

veces

A.2. Por favor, díganos con qué frecuencia come los siguientes tipos de alimentos, tomando en cuenta desayuno, comida, cena y merienda/snack.

Todos tipos de:	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
1 Carne, incluyendo aves, carne de vaca o cerdo, cordero o cabra, y embutidos								
2 Pescado o mariscos frescos o congelados (no enlatados)								
3 Verduras, incluyendo ensaladas y platos de verduras cocinadas								
4 Legumbres								
5 Frutas frescas, excepto zumos								
6 Productos lácteos (leches, yogures) excepto postres								
7 Pan								
8 Pasta y arroz								

A3. ¿Con qué frecuencia consume usted platos preparados o precocinados en casa, ya sea para la comida o para la cena?

- Nunca o menos de 1 vez por mes
- 1-3 por mes
- 1-2 por semana
- 3-4 por semana
- 5-6 por semana
- 1 por día
- 2-3 por día
- 4 o más por día

A4. ¿Con qué frecuencia come en restaurantes, incluyendo comida y cena?

- Nunca o menos de 1 vez por mes
- 1-3 por mes
- 1-2 por semana
- 3-4 por semana
- 5-6 por semana
- 1 por día
- 2-3 por día
- 4 o más por día

A5. ¿Sigue usted algún tipo de dieta especial, por ejemplo, dieta adelgazante, baja en grasa, etc.?


- SI ¿Cuál? _____
- NO

B. Preguntas detalladas

Por favor, díganos lo que más se aproxima a la frecuencia media con la que solía comer cada alimento, en la cantidad especificada.

1.1 AVES Y HUEVOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Pollo o pavo (1 pieza o ración)								
Pato o aves de caza: faisán, perdiz, codornices, etc.... (1 pieza o ración)								
Huevos: fritos, duros, tortilla, etc.... (uno)								

¿Con qué frecuencia comía el pollo o pavo cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecho el pollo respecto a las fotos (excepto guisados)?


- Menos que la foto 1
- Como la foto 1
- Entre la foto 1 y la foto 2
- Como la foto 2
- Entre la foto 2 y la foto 3
- Como la foto 3
- Más que la foto 3
- No comía pollo

¿Cuándo come pollo, con qué frecuencia se come la piel?

- Nunca o casi nunca
- Algunas veces
- Aprox. la mitad de veces
- La mayor parte de las veces
- Siempre
- No comía pollo

1.2 CERDO

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de cerdo (excluya hamburguesas, salchichas, embutidos, bacon, tocino) (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía el cerdo cocinado de las siguientes maneras?


	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecha la carne de cerdo respecto a las fotos (excepto guisados)?

- Menos que la foto 1
- Como la foto 1
- Entre la foto 1 y la foto 2
- Como la foto 2
- Entre la foto 2 y la foto 3
- Como la foto 3
- Más que la foto 3
- No comía cerdo

1.3 TERNERA, BUEY, VACA O RES

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de ternera, buey, vaca o res (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía la carne de ternera cocinada de las siguientes maneras?


	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecha la carne de vaca respecto a las fotos (excepto guisados)?

- Menos que la foto 1
- Como la foto 1
- Entre la foto 1 y la foto 2
- Como la foto 2
- Entre la foto 2 y la foto 3
- Como la foto 3
- Más que la foto 3
- No comía ternera

1.4 OTROS PLATOS DE CARNE (CERDO Y TERNERA)

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Salchichas frescas, butifarras, morcillas, chistorra (una)								
Hamburguesas ternera (2 pequeñas o 1 grande)								
Hamburguesa cerdo (2 pequeñas o 1 grande)								
Albóndigas de cerdo (4 unidades)								
Albóndigas de ternera (4 unidades)								

¿Con qué frecuencia comía las salchichas frescas/butifarras/morcilla/chistorra cocinadas de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hechas las salchichas frescas?

- Poco hecho
- Medio hecho
- Hecho
- Muy hecho/quemado
- No comía salchichas frescas

¿Con qué frecuencia comía la hamburguesa cocinada de las siguientes maneras?


	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hechas las hamburguesas?

- Poco hecho
 Medio hecho
 Hecho
 Muy hecho/quemado
 No comía hamburguesas

1.5 CORDERO O CABRITO

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de cordero o cabrito (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía el cordero o cabrito cocinado de las siguientes maneras?


	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecha la carne de cordero o cabrito?

- Poco hecho
- Medio hecho
- Hecho
- Muy hecho/quemado
- No comía cordero/cabrito

1.6 OTRAS CARNES Y VÍSCERAS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Conejo o liebre (1 pieza o ración)								
Hígado de ternera, cerdo o pollo (1 ración)								
Otras vísceras: sesos, mollejas, callos, etc.... (1 ración)								
Bacon, tocino o panceta (2 lonchas)								


Cuando comía carne (ternera, cerdo, cordero, conejo, pavo, pollo, etc....) ¿qué hacía con la grasa visible?

- Quitarla toda
- Quitar la mayor parte
- Quitarla solo un poco
- No quitarla
- Casi nunca compro carne con grasa visible
- No comía carne

1.7 PESCADO Y MARISCOS

Ahora voy a preguntarle sobre su consumo de pescado fresco o congelado. Por el momento, no me interesa el consumo de pescado enlatado o salazones. Eso se lo preguntaré luego.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Pescado blanco: merluza, lenguado, besugo, mero, pescadilla, etc.... (1 pieza o ración)								
Pescado azul: sardinas, atún, caballa, bonito, salmón, etc.... (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía el pescado blanco cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					



¿Con qué frecuencia comía usted el pescado azul cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

1.8 OTROS PESCADOS Y MARISCOS



Me gustaría ahora preguntarle sobre pescados y mariscos frescos o congelados que usted consumía.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

 	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Mejillones, almejas, ostras, lapas y similares (6 unidades)								
Pulpo, calamares o sepia (1 ración)								
Gambas, langostinos y similares (3-4 unidades)								

1.9 PRECOCINADOS, PREELABORADOS Y OTROS



¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

 	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Jamón dulce, York o cocido (1-2 lonchas)								
Jamón salado: serrano o país (2-3 lonchas)								
Fuet, salchichón o chorizo curado (4-5 lonchas)								
Otros embutidos: butifarra, mortadela, salami (4-5 lonchas), sobrasada (1 loncha)								
Frankfurt y similares (uno)								
Patés, foie gras (1 ración)								
Croquetas o buñuelos (3-4 unidades)								
Palitos o delicias de pescado fritas (3-4 unidades)								
Empanadillas (2-3 unidades)								
Bocadillos tipo doner, shawarma, kebab o similar (uno)								
Pescado en salazón: bacalao, anchoas, boquerones, etc. (1 ración)								
Pescado en conserva: sardinas, atún, arenque, etc. (1 lata)								
Mariscos y otros pescados en conserva: berberechos, mejillones, pulpo, etc. (1 lata)								

2. VERDURAS Y LEGUMBRES

Ahora vamos a preguntarle sobre **verduras y legumbres**. Piense tanto cuando las comía solas como mezclados en potajes, cocidos, fabada, sopas, arroces, pisto o sanfaina, tortillas, etc....


¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

 	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Lechuga (1 plato)								
Vegetales de hoja verde: escarola, endivias, etc. crudas (1 plato)								
Tomate crudo (uno)								
Pepinos (medio)								
Cebolla (media)								
Rábanos (3-4 unidades)								
Espárragos (3-4 unidades)								
Zanahoria (1 unidad)								
Judías verdes (1 plato)								
Espinacas, acelgas, berros (1 plato)								
Col, coliflor, brócoli, coles de Bruselas, repollo, berzas (1 plato)								
Berenjenas, calabacines (1 plato)								
Pimientos rojos (uno)								
Pimientos verdes (uno)								
Champiñones o setas (1 plato pequeño)								
Guisantes (1 plato)								
Maíz, natural o en lata (1 plato pequeño o 1 lata)								
Alcachofa, en temporada (una)								
Moniato, en temporada (uno)								
Calabaza, en temporada (1 plato pequeño)								
Gazpacho, en temporada (1 plato soper o taza)								
Puré de verduras (1 plato soper o taza)								
Otros vegetales (ej: nabo, apio) (especificar): _____								
Lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato soper)								
Habas (1 plato soper)								

3. FRUTAS Y FRUTOS SECOS


Le preguntaremos ahora por su consumo de frutas y frutos secos, excluyendo los zumos naturales.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Naranja, pomelo (una), mandarinas (dos)								
Plátano (uno)								
Manzana (una)								
Pera (una)								
Uva (1 racimo mediano o plato de postre)								
Kiwi (uno)								
Fresas o fresones, en temporada (1 plato de postre o taza)								
Cerezas o picotas, en temporada (1 plato de postre o taza)								
Melocotón, nectarina (uno), albaricoques, paraguayos (2-3), en temporada								
Higos frescos, en temporada (3-4 unidades)								
Sandía, melón, en temporada (1 tajada o porción mediana)								
Ciruela, en temporada (una)								
Mango o papaya, en temporada (uno)								
Aguacate, en temporada (uno)								
Frutas en almíbar: melocotones, peras, piña, etc.... (2 mitades o rodajas)								
Otras frutas frescas (ej. caqui, chirimoya...) (especificar): _____								
Aceitunas (1 ración, aprox. 10)								
Frutos secos: almendras, cacahuetes, avellanas, nueces (1 ración, aprox. 10)								
Frutas desecadas: ciruela, albaricoque, pasas, dátiles, higos (3-4 unidades)								

4. PRODUCTOS LÁCTEOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?


	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Leche desnatada o semi-desnatada (sola o con café) (1 vaso o taza)								
Leche entera (sola o con café) (1 vaso o taza)								
Leche condensada (1 cuchara de sopa o 1 barraquito)								
Leche de soja (1 vaso)								
Yogurt descremado (uno)								
Yogurt sin descremar o entero (uno)								
Requesón, mató, cuajada (1 tajada o ración)								
Queso blanco o fresco: de Burgos o cabra (1 tajada o ración)								
Queso cremoso o en porciones (1 porción)								
Queso curado o semicurado: manchego, bola, gruyère (1 tajada)								
Queso azul, roquefort, cabrales (1 tajada o ración)								
Natillas, flan, pudín, crema catalana (1 unidad o ración)								
Batidos de leche: chocolate, vainilla, etc. (1 vaso)								
Helados cremosos, en temporada (1 cucurucho, vasito, bola o corte)								
Helados cremosos, fuera de temporada (1 cucurucho, vasito, bola o corte)								

¿Suele comer los helados bajos en calorías o sin azúcar?

- Nunca o casi nunca
- Algunas veces
- Aprox. la mitad de veces
- La mayor parte de las veces
- Siempre
- No comía helados


5. PAN, CEREALES Y SIMILARES

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Pan blanco (1 panecillo o 2 rodajas pan de barra o 1 rodaja pan payés /de pueblo)								
Pan integral (1 panecillo o 2 rodajas pan de barra o 1 rodaja pan payés /de pueblo)								
Cereales normales (1 bol o tazón)								
Cereales integrales (1 bol o tazón)								
Roscas, rosquilletas, picos, palitos y similares (3-4 unidades)								
Roscas, rosquilletas, picos, palitos y similares integrales (3-4 unidades)								
Patatas: cocidas, asadas, puré, papas arrugadas (1 plato)								
Patatas fritas (no "chips") (1 ración o medio plato)								
Arroz (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) sin salsa (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) con salsa de tomate (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) con salsa de tomate y carne								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) con otra salsa (1 plato)								
Raviolis, canelones, lasaña (1 plato)								
Pizza (1 ración o trozo)								
Empanada (1 ración o trozo)								

6. SALSAS Y OTROS CONDIMENTOS


¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Sopas y cremas de sobre (1 plato sopero)								
Mayonesa (1 cuchara de sopa)								
Mayonesa Light o ligera (1 cuchara de sopa)								
Salsa de tomate (media taza) - no en pasta								
Nata o crema de leche (media taza) - no en pasta								
Picantes: Tabasco, pimienta, guindilla, mojo, etc.... (media cucharadita)								
Otras salsas: ketchup, bechamel, etc. (1 cuchara de sopa)								
Sal (1 pizca o pellizco con) dos dedos								
Ajo (1 diente)								

7. ACEITES Y GRASAS

En las siguientes preguntas nos interesa saber qué tipo de condimentos utiliza para sus comidas, ya sea para cocinar como para condimentar ensaladas, verduras, etc.

¿Con qué frecuencia comía o utilizaba para cocinar o aliñar los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Aceite de oliva añadido al pan o comidas (1 cucharada)								
Aceite de girasol, maíz o soja, añadido al pan o comidas (1 cucharada)								
Mantequilla añadida al pan o comidas (1 cucharada o untada)								
Margarina añadida al pan o comidas (1 cucharada o untada)								
Manteca de cerdo añadida al pan o comidas (1 cucharada o untada)								

¿Con qué clase de aceite o grasa se cocinaban o freían habitualmente sus comidas? Si es más de un tipo, especificar que porcentaje aproximado se utilizaba de cada uno.

(Si se utilizaba más de un tipo, marque todos los que utilizaban.)


- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Aceite de oliva | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> Aceite de semillas (girasol, maíz, o soja) | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> Mezcla de aceite de oliva y de semillas | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> Mantequilla | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> Margarina | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> Manteca | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| <input type="checkbox"/> No sabe | <input type="text"/> <input type="text"/> % |

¿Se solían utilizar los restos de aceite o grasa de la sartén para hacer salsa o para cocinar?

- Sí
 No
 No sabe

8. DULCES, PASTELES Y OTROS APERITIVOS Y SNACKS SALADOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?


	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Galletas sin chocolate tipo María (4-5 galletas)								
Galletas sin chocolate tipo María integrales(4-5 galletas)								
Galletas con chocolate (2-3 galletas dobles)								
Croissant, donut, ensaimada, napolitana (uno)								
Magdalena (una), bizcocho (1 trozo)								
Pastel, tarta (1 trozo)								
Churros, porras o masa frita (1 ración, 4-5 unidades)								
Chocolate, bombones (1 barrita o 2 bombones)								
Chocolate en polvo (1 cucharada de postre)								
Mermelada, confitura, miel (1 cucharada de sopa)								
Azúcar en café, postres, zumos, infusiones, etc (1 cucharadita)								
Sacarina (1 pastilla)								
Otros edulcorantes (1 cucharadita, 1 pastilla)								
Turrón, en temporada (1-2 trozos)								
Mantecados, polvorones, mazapán, panellets, en temporada (1 unidad)								
Bolsa de patatas fritas o "chips" (1 bolsa pequeña)								

9. SUPLEMENTOS DE VITAMINAS Y MINERALES

Antes de este último año, ¿tomó usted durante más de un mes, pastillas, cápsulas o comprimidos de vitaminas o minerales?

- Sí
 NO (salte a la página siguiente)

Sí su respuesta es "Sí", ¿qué cantidad y durante cuánto tiempo tomó vitaminas o minerales?

	¿Cuántas pastillas?				¿Durante cuántos años?				
	Ninguna	1-3 por semana	4-6 por semana	Cada día	Menos de un año	1-2 años	3-4 años	5-9 años	10 o más años
Complejos vitamínicos*									
Vitamina C									
Vitamina A									
Complejo vitamínico B									
Hierro									
Calcio solo									
Calcio + vitamina D									
Ácido fólico									
Derivados de la soja									
Ácidos grasos Omega-3									
Otros (especificar):									

*Tipo: Pharmaton, Multicentrum, Micebrina, Dayamineral, Rochevit, Redoxon complex.

Especifique la marca o marcas de suplementos de vitaminas o minerales que tomaba:

10. CONSUMO DE FLUIDOS

A continuación, me gustaría preguntarle su consumo de bebidas. Estamos interesados en el consumo actual y en el consumo cuando usted tenía 30-40 años.

	En la actualidad, ¿con qué frecuencia bebe?	¿Cuál era la frecuencia de consumo en el pasado, entre los 30 y los 40 años?
Vino blanco o rosado (1 vaso o copa)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Vino tinto (1 vaso o copa)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Cerveza con alcohol (1 caña, botellín o lata)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Cerveza sin alcohol (1 caña, botellín o lata)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día

	En la actualidad, ¿con qué frecuencia bebe?	¿Cuál era la frecuencia de consumo en el pasado, entre los 30 y los 40 años?
Champán, cava (1 copa) o sidra (1 culín)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Vino dulce, jerez, vermut o similar (1 copa o vasito)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Brandy, coñac o carajillo, ginebra, ron, whisky, orujo, vodka, aguardiente, licores, anisetes, pacharán (1 copa)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día

¿Con qué frecuencia bebía las siguientes bebidas?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Refrescos con gas: Coca-cola, Pepsi, naranja, limón, tónica (1 lata, botella pequeña o vaso)								
Refrescos con gas Light o bajos en calorías o azúcar (1 lata, botella pequeña o vaso)								
Zumo de naranja natural (1 vaso)								
Zumo de otras frutas naturales: fresa, mango, papaya, etc.... (1vaso)								
Zumo de frutas envasado sin gas (1 lata o vaso)								
Zumo de tomate (1 lata o vaso)								
Horchata, en temporada (1 vaso)								
Agua con gas o sifón (1 vaso o botellín)								
Gaseosa (1 vaso)								

A continuación me gustaría hacerle algunas preguntas sobre su consumo de café. Me interesaría hacerle las preguntas de café descafeinado y café normal por separado.

A- Café Normal

¿Tomó usted alguna vez al menos una taza de **café normal** por semana durante al menos un año o más?

SI NO *[pasar a página siguiente B- Café descafeinado]*

¿A qué edad empezó a tomar al menos una taza de **café normal** por semana?

años

¿Qué edad tenía usted la última vez que tomó **café normal**?

años

Por favor intente recordar sus hábitos de beber **café normal** durante la mayor parte de su vida adulta. Esto puede ser distinto a lo que usted hace ahora. ¿Cuántas tazas de café tomaba habitualmente por día o semana?

tazas por día ó tazas por semana ó No Sabe

¿El **café normal** que tomaba en casa está preparado principalmente con agua del grifo o embotellada o disuelto en leche?

- Agua municipal/del grifo
- Embotellada o no municipal
- Sólo con leche
- No sabe

B- Café Descafeinado

¿Tomó usted alguna vez al menos una taza de **café descafeinado** por semana durante al menos un año o más?

SI NO *[pasar página siguiente]*

¿A qué edad empezó a tomar al menos una taza de **café descafeinado** por semana?

años

¿Qué edad tenía usted la última vez que tomó **café descafeinado**?

años

Por favor intente recordar sus hábitos de beber **café descafeinado** durante la mayor parte de su vida adulta. Esto puede ser distinto a lo que usted hace ahora. ¿Cuántas tazas de café tomaba habitualmente por día o semana?

tazas por día ó tazas por semana ó No Sabe

¿El **café descafeinado** que tomaba en casa está preparado principalmente con agua del grifo o embotellada o disuelto en leche?

- Agua municipal/del grifo
- Embotellada o no municipal
- Sólo con leche
- No sabe

ÚLTIMAS PREGUNTAS

1. ¿Hay algún alimento que consumía más de una vez por mes y que no figura en este cuestionario?

- Sí
- NO (salte a la pregunta n°. 2)

Si su respuesta es "Sí", especifique qué alimento y con qué frecuencia lo consumía:

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día

Calcio y vitamina D de la dieta y su influencia en el cáncer colorrectal

2. ¿Ha hecho alguna vez algún cambio importante en su alimentación por razones de salud o por alguna otra razón en los últimos 5 años, es decir, aumento o disminución de un alimento o grupo de alimentos, tal y como pescados, carnes, frutas, vegetales, cereales, aceites y grasas, sal, dulces, agua, suplementos u otros?

- SÍ
 NO (salte a la pregunta no. 3)

	<i>Aumento del consumo</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>Disminución del consumo</i>	<i>No consume este alimento</i>
Carnes				
Embutidos				
Aves				
Pescado y mariscos				
Legumbres				
Pan				
Arroz				
Pasta				
Fruta fresca				
Verduras				
Aceites, margarinas, mantequilla				
Otro (especificar)				
Otro (especificar)				

3. ¿Ha habido alguna persona que le ayudara a completar el cuestionario?

- SÍ NO [*pase a la pregunta 4*]

¿Quién le ha ayudado?



- Marido/Esposa/Pareja
 Entrevistador/a
 Otra persona

4. ¿Dónde ha contestado el cuestionario?

- Hospital
 Casa
 En otro sitio

1.9-A PRECOCINADOS, PREELABORADOS Y OTROS (ver pág. 19)

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

 	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Cecina (2-3 lonchas)								
Botillo (1 ración)								
Otros embutidos ahumados: chorizo ahumado (4-5 lonchas)*								
Pescados ahumados: salmón, mojama (1 ración)								

**Excluir chorizo curado, mortadela y salami contestado anteriormente*

3-A FRUTAS (ver pág. 21)

¿Cuándo come manzana, con qué frecuencia se come la piel?



1. Nunca o casi nunca
2. Algunas veces
3. Aprox. la mitad de veces
4. La mayor parte de las veces
5. Siempre

¿Cuándo come otras frutas (melocotón, peras, etc), con qué frecuencia se come la piel?

1. Nunca o casi nunca
2. Algunas veces
3. Aprox. la mitad de veces
4. La mayor parte de las veces
5. Siempre

ÚLTIMAS PREGUNTAS-A (ver pág. 33)

5-¿Con qué frecuencia acostumbra macerar (vino, zumos, limón) las siguientes carnes?

 	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de veces	Siempre
Carne de cerdo					
Carne de vacuno					
Pollo					
Pescado					

Muchas gracias por su colaboración.

ciberesp

Centro de Investigación Biomédica en Red
Epidemiología y Salud Pública

ANEXO II. Consentimiento informado de los casos

Estudio MCC-Spain

Hoja de información

Introducción

Solicitamos su participación en un estudio destinado a investigar el efecto que determinados factores ambientales, laborales, alimentarios y tratamientos médicos tienen sobre la salud. El estudio se está llevando a cabo en éste y otros centros sanitarios de España, y está coordinado desde el Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Su participación en el estudio es voluntaria. Puede rechazar participar y puede retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica posterior.

Por favor, lea atentamente este documento y haga tantas preguntas como crea necesarias.

Explicación de los procedimientos

Si acepta participar en el estudio, su aportación consistirá en responder a las preguntas de un cuestionario, donar una muestra de sangre/saliva, donar una muestra de pelo y una muestra de uña del pie y dar permiso para recoger información de su historial clínico. El cuestionario consta de dos partes. Una parte consiste en preguntas sobre sus hábitos de vida e historial clínico mediante una entrevista personal de unos 50 minutos. La otra parte es el cuestionario de dieta el cual le será entregado para que usted lo conteste y nos lo devuelva completado. Una enfermera extraerá una muestra de sangre (30 ml). La entrevistadora o la enfermera le proporcionarán un recipiente para recoger una muestra de saliva. En el caso de que sea intervenido quirúrgicamente, le pedimos permiso para obtener muestras de tejido. Mediremos la distancia anogenital.

Al final de la entrevista le haremos algunas medidas antropométricas, como la cintura y la cadera y también la longitud de los dedos índice y anular. También le pedimos una muestra de la uña del dedo gordo del pie y una muestra de pelo.

Las muestras recogidas serán utilizadas exclusivamente con fines científicos relacionados con los objetivos del estudio. Las muestras biológicas serán identificadas con un código para no ser identificables con el participante. Estas muestras se guardarán en congeladores o almacenes adecuados hasta su análisis. En caso de retirada del consentimiento del participante, serán destruidas. Con las muestras de sangre, saliva, uñas, pelo y tejido se realizarán análisis genéticos, bioquímicos y celulares que pueden estar asociados con la salud y la enfermedad. Le entregaremos una hoja informativa adicional para el consentimiento en los análisis genéticos.

Por último, deseáramos poder contactar en el futuro con usted o alguno de sus familiares para recabar información adicional que no se ha recogido en esta entrevista.

Beneficios potenciales

Usted no se beneficiará directamente de este estudio, pero su participación es muy importante ya que contribuirá a aumentar el conocimiento de los efectos de factores ambientales y genéticos sobre la salud. En caso de que los resultados de los análisis mostraran algún hallazgo importante para su salud, su médico sería informado para que se lo comunicara.

Riesgos

Es poco probable que, al hacer la extracción de sangre, le salga un hematoma ("morado").

Confidencialidad

La información obtenida en el estudio será confidencial, y almacenada en un fichero de datos automatizados, de acuerdo con lo que establece la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de Carácter Personal (LOPD). Nadie, excepto los miembros del estudio y el Comité Ético de Investigación Clínica, tendrá acceso a su información. Los resultados obtenidos sólo se podrán publicar de forma anónima y nunca de forma individual.

Consentimiento informado

He leído este documento, he hecho todas las preguntas que creía necesarias y estoy de acuerdo en participar en las siguientes partes del estudio:

	SÍ	NO
Entrevista	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medidas antropométricas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recogida de muestra de sangre/saliva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recogida de muestra de uña	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recogida de muestra de pelo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acceso al historial clínico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acceso a las mamografías (mujeres)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recogida de las muestras de tejido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contacto en el futuro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nombre y apellidos del participante

Fecha

Firma

Nombre y apellidos del entrevistador/investigador

Fecha

Firma

Apreciamos sinceramente su cooperación en este proyecto de investigación. Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, puede llamar al coordinador principal del estudio, Dr. Vicente Martín Sánchez (*teléfono 609236164*), o a la coordinadora del estudio Dña. Tania Fernández Villa (*teléfono 630515539*).

Este protocolo ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético del IMAS-IMIM y de los centros participantes.

Hoja de información y consentimiento informado – estudio genético

Utilizaremos una parte de la sangre, saliva y tejido para examinar su ADN y ARN (material genético). Nos gustaría realizar análisis exclusivamente con fines científicos de su ADN y ARN que están relacionados con el objetivo del estudio.

Las muestras biológicas serán identificadas con un código para no ser identificables con el participante. Todo el material que no sea utilizado inmediatamente será conservado durante un máximo de 50 años para realizar, posiblemente, posteriores determinaciones. Las muestras se guardarán en el Centre de Regulació Genòmica de Barcelona, programa Genes y Enfermedad. En caso de retirada del consentimiento del participante, serán destruidas.

En un futuro, usted puede solicitar a los investigadores que sus datos y muestras sean retirados del estudio.

En caso de que los resultados de los análisis mostraran algún hallazgo importante para su salud, su médico sería informado para que se lo comunicara.

Confidencialidad

La información obtenida en el estudio será confidencial, de acuerdo con lo que establece la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de Carácter Personal (LOPD). Nadie, excepto los miembros del estudio y el Comité Ético de Investigación Clínica, tendrá acceso a su información. Los resultados obtenidos sólo se podrán publicar de forma anónima y nunca de forma individual.

- | | SÍ | NO |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Entiendo que una muestra de mi ADN y ARN será almacenada y analizada como una parte de este estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Acepto que los investigadores almacenen mi ADN y ARN y lo analicen en el futuro. Entiendo que será utilizado específicamente para esta investigación y no será utilizado para otros propósitos. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Nombre y apellidos del participante	Fecha	Firma
-------------------------------------	-------	-------

Nombre y apellidos del entrevistador/investigador	Fecha	Firma
---	-------	-------

Apreciamos sinceramente su cooperación en este proyecto de investigación.

Este protocolo ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético del IMAS y de los centros participantes.

ANEXO III. Consentimiento informado de los controles

Estudio MCC-Spain

Hoja de información

Introducción

Solicitamos su participación en un estudio destinado a investigar el efecto que determinados factores ambientales, laborales, alimentarios y tratamientos médicos tienen sobre la salud. El estudio se está llevando a cabo en éste y otros centros sanitarios de España, y está coordinado desde el Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Su participación en el estudio es voluntaria. Puede rechazar participar y puede retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica posterior.

Por favor, lea atentamente este documento y haga tantas preguntas como crea necesarias.

Explicación de los procedimientos

Si acepta participar en el estudio, su aportación consistirá en responder a las preguntas de un cuestionario, donar una muestra de sangre/saliva, donar una muestra de pelo y una muestra de uña del pie. El cuestionario consta de dos partes. Una parte consiste en preguntas sobre sus hábitos de vida e historial clínico mediante una entrevista personal de unos 60 minutos. La otra parte es el cuestionario de dieta el cual le será entregado para que usted lo conteste y nos lo devuelva completado. Una enfermera extraerá una muestra de sangre (30 ml). La entrevistadora o la enfermera le proporcionará un recipiente para recoger una muestra de saliva.

Al final de la entrevista le haremos algunas medidas antropométricas, como la cintura y la cadera y también la longitud de los dedos índice y anular. También le pedimos una muestra de la uña del dedo gordo del pie y una muestra de pelo.

Las muestras recogidas serán utilizadas exclusivamente con fines científicos relacionados con los objetivos del estudio. Las muestras biológicas serán identificadas con un código para no ser identificables con el participante. Estas muestras se guardarán en congeladores o almacenes adecuados hasta su análisis. En caso de retirada del consentimiento del participante, serán destruidas. Con las muestras de sangre, saliva, uñas y pelo se realizarán análisis genéticos, bioquímicos y celulares que pueden estar asociados con la salud y la enfermedad. Le entregaremos una hoja informativa adicional para el consentimiento en los análisis genéticos.

Por último, desearíamos poder contactar en el futuro con usted o alguno de sus familiares para recabar información adicional que no se ha recogido en esta entrevista.

Beneficios potenciales

Usted no se beneficiará directamente de este estudio, pero su participación es muy importante ya que contribuirá a aumentar el conocimiento de los efectos de factores ambientales y genéticos sobre la salud. En caso de que los resultados de los análisis mostraran algún hallazgo importante para su salud, su médico sería informado para que se lo comunicara.

Riesgos

Es poco probable que, al hacer la extracción de sangre, le salga un hematoma (“morado”).

Confidencialidad

La información obtenida en el estudio será confidencial, y almacenada en un fichero de datos automatizados, de acuerdo con lo que establece la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de Carácter Personal (LOPD). Nadie, excepto los miembros del estudio y el Comité Ético de Investigación Clínica, tendrá acceso a su información. Los resultados obtenidos sólo se podrán publicar de forma anónima y nunca de forma individual.

Consentimiento informado

He leído este documento, he hecho todas las preguntas que creía necesarias y estoy de acuerdo en participar en las siguientes partes del estudio:

	SÍ	NO
Entrevista	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medidas antropométricas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recogida de muestra de sangre/saliva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recogida de muestra de uña	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recogida de muestra de pelo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acceso al historial clínico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acceso a las mamografías (mujeres)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contacto en el futuro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nombre y apellidos del participante

Fecha

Firma

Nombre y apellidos del entrevistador/investigador

Fecha

Firma

Apreciamos sinceramente su cooperación en este proyecto de investigación. Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, puede llamar al coordinador principal del estudio, el Dr. Vicente Martín Sánchez (*teléfono 609236164*), o a la coordinadora del estudio, Dña. Tania Fernández Villa (*teléfono 630515539*).

Este protocolo ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético del IMAS-IMIM y de los centros participantes.

Hoja de información y consentimiento informado – estudio genético

Utilizaremos una parte de la sangre y saliva para examinar su ADN y ARN (material genético). Nos gustaría realizar análisis exclusivamente con fines científicos de su ADN y ARN que están relacionados con el objetivo del estudio.

Las muestras biológicas serán identificadas con un código para no ser identificables con el participante. Todo el material que no sea utilizado inmediatamente será conservado durante un máximo de 50 años para realizar, posiblemente, posteriores determinaciones. En caso de retirada del consentimiento del participante, serán destruidas.

En un futuro, usted puede solicitar a los investigadores que sus datos y muestras sean retirados del estudio.

En caso de que los resultados de los análisis mostraran algún hallazgo importante para su salud, su médico sería informado para que se lo comunicara.

Confidencialidad

La información obtenida en el estudio será confidencial, de acuerdo con lo que establece la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de Carácter Personal (LOPD). Nadie, excepto los miembros del estudio y el Comité Ético de Investigación Clínica, tendrá acceso a su información. Los resultados obtenidos sólo se podrán publicar de forma anónima y nunca de forma individual.

- | | SÍ | NO |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Entiendo que una muestra de mi ADN y ARN será almacenada y analizada como una parte de este estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Acepto que los investigadores almacenen mi ADN y ARN y lo analicen en el futuro. Entiendo que será utilizado específicamente para esta investigación y no será utilizado para otros propósitos. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Nombre y apellidos del participante

Fecha

Firma

Nombre y apellidos del entrevistador/investigador

Fecha

Firma

Apreciamos sinceramente su cooperación en este proyecto de investigación.

Este protocolo ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético del IMAS y de los centros participantes.

