



**Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza**



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

El riesgo de cáncer y el consumo de carne roja y carne procesada

The risk of cancer and consumption of red meat and processed meat

Autor/es

Laia González González

Director/es

Agustín Ariño Moneva

Facultad de Veterinaria

2016

INDICE

1. Resumen (máximo de 300 palabras).....	2
2. Abstract (máximo de 300 palabras).....	3
3. Introducción.....	4
4. Justificación y objetivos.....	7
5. Metodología.....	8
6. Resultados y discusión.....	9
7. Conclusiones (en castellano e inglés).....	21
8. Valoración personal.....	24
9. Bibliografía.....	25

RESUMEN

Este trabajo lleva por título El riesgo de cáncer y el consumo de carne roja y carne procesada. Existen muchas evidencias en la bibliografía científica de la relación entre el consumo de carne roja y carne procesada y el riesgo de cáncer colorrectal que han llevado al IARC de la OMS a hacer pública una declaración sobre la limitación en el consumo de carne.

Nuestro objetivo con este trabajo de fin de grado es hacer una exploración bibliográfica mediante una revisión de la bibliografía más relevante desde el año 2000 hasta la fecha. El análisis de este tema nos permitirá conocer la validez científica de la declaración de la OMS, así como otros estudios que la califican de alarmante y exagerada.

El método para conocer el estado del arte es la revisión de las fuentes bibliográficas significativas relacionadas con el tema usando las bases de datos PubMed, CrossRef, Scopus y otras bases de datos desde el 2000 hasta mayo del 2016.

Tras el análisis de la bibliografía consultada, el resultado es que existen evidencias científicas sobre que el consumo de carne roja y carne procesada aumenta el riesgo de padecer cáncer colorrectal.

Palabras Clave: cáncer colorrectal, carne roja, carne procesada, aminas heterocíclicas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, componentes N-nitrosos, grupo hemo, proteínas, grasa, telómeros.

ABSTRACT

This work entitled 'The risk of cancer and consumption of red meat and processed meat'. There is much evidence in the scientific literature of the relationship between consumption of red meat and processed meat and the risk of colorectal cancer who have led the IARC of WHO to made public a statement on limiting the consumption of meat.

Our aim with this work is to make a bibliographic exploration through a review of the relevant literature from 2000 to date. The analysis of this issue will allow us to know the scientific validity of the statement by the WHO, as well as other studies that say it is an alarming and exaggerated statement.

The method to determine the state of the art is the review of significant literature sources related to the topic using PubMed, CrossRef, Scopus and other databases from 2000 to May 2016.

After analyzing the literature, the result is that there is scientific evidence on the consumption of red meat and processed meat increase the risk of colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, red meat, processed meat, heterocyclic amines, polycyclic aromatic hydrocarbons, N-nitroso compounds, heme, proteins, fat, telomeres.

INTRODUCCIÓN

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo un comunicado en 2015 que tuvo mucha repercusión mediática. En él anunciaba la relación entre el consumo de carne roja y carne procesada y el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Tras una revisión de la literatura científica acumulada, el Programa de Monografías de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) convocó a un grupo de trabajo compuesto por 22 expertos de 10 países distintos que clasificaron el consumo de carne roja como *probablemente cancerígeno para los humanos* (Grupo 2A), basándose en *evidencia limitada* de que el consumo de carne roja causaba cáncer colorrectal en los humanos. También se vieron asociaciones con el cáncer de páncreas y el cáncer de próstata. La carne procesada se clasificó como *carcinógena para los humanos* (Grupo 1), basándose en *evidencia suficiente* en humanos de que el consumo de carne procesada causaba cáncer colorrectal.

Para entender la clasificación efectuada por la IARC, expongo su clasificación estándar:

Compuestos o factores físicos evaluados por la IARC y clasificados en cuatro grupos, basándose en pruebas científicas existentes sobre carcinogénesis.

Grupo 1: “carcinógeno para el ser humano” Hay pruebas suficientes de que puede causar cáncer a los humanos.

Grupo 2A: “Probablemente carcinógeno para el ser humano” Hay algunas pruebas de que puede causar cáncer a los humanos pero actualmente no son concluyentes.

Grupo 2B: “Posiblemente carcinógeno para el ser humano” Hay algunas pruebas de que puede causar cáncer a los humanos pero de momento están lejos de ser concluyentes.

Grupo 3: “No puede ser clasificado respecto a su carcinogenicidad para el ser humano” Actualmente no hay ninguna prueba de que cause cáncer a los humanos.

Grupo 4: “Probablemente no carcinógeno para el ser humano” Hay pruebas suficientes de que no causa cáncer a los humanos.

En el contexto del informe del IARC, la carne roja se refiere a todos los tipos de carne de músculo de mamíferos, tales como carne de vacuno, ovino, caprino, porcino y equino. La carne procesada se refiere a la carne que ha sido transformada a través de salazón, curado, fermentación, ahumado, u otros procesos para mejorar el sabor o mejorar la conservación. La mayoría de las carnes procesadas contienen carne de porcino o de vacuno, pero las carnes procesadas también pueden contener otras carnes rojas, carnes de aves, despojos, o subproductos como sangre.

El Grupo de Trabajo evaluó más de 800 estudios epidemiológicos que investigaron la asociación del cáncer con el consumo de carne roja o carne procesada en muchos países, de varios continentes, con diversas etnias y dieta. El presente Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo recopilar información mediante una revisión bibliográfica sobre la relación entre el consumo de carne roja y carne procesada y la incidencia de cáncer colorrectal, seleccionando información desde 2000 hasta la fecha.

La carne roja y carne procesada pueden causar cáncer colorrectal. El cáncer colorrectal se origina en el colon o el recto. La mayoría, comienzan como un crecimiento en el revestimiento interno llamado pólipos. Algunos tipos de pólipos pueden convertirse en cáncer en el transcurso de varios años, pero no todos los pólipos se convierten en cáncer y la probabilidad de transformarse en un cáncer depende del tipo de pólipos. Los dos tipos principales de pólipos son:

- Pólips adenomatosos (adenomas): estos pólipos algunas veces se transforman en cáncer. Debido a esto, los adenomas se denominan afecciones precancerosas.
- Pólips inflamatorios y pólipos hiperplásicos: estos pólipos son más frecuentes, pero en general no son precancerosos.

En la zona del colon y el recto, podemos encontrar varios tipos de cánceres en concreto:

- Los adenocarcinomas representan más del 95% de los cánceres colorrectales. Estos cánceres se originan en las células glandulares, cuya función es la producción de mucosidad para lubricar el interior del colon y del recto.
- Los tumores carcinoides, se originan a partir de células intestinales especializadas productoras de hormonas.
- Los tumores estromales gastrointestinales se originan de células especializadas en la pared del colon llamadas células intersticiales de Cajal. Algunos no son cancerosos, son benignos. Estos tumores se pueden encontrar en cualquier parte del tracto digestivo, aunque es poco común que se originen en el colon.
- Los linfomas son cánceres de las células del sistema inmunitario que típicamente se forman en los ganglios linfáticos, pero que también pueden comenzar en el colon y el recto o en otros órganos.
- Los sarcomas pueden originarse de los vasos sanguíneos, así como de las capas musculares, u otros tejidos conectivos de la pared del colon y del recto. Los sarcomas del colon o del recto son poco frecuentes.

El consumo de carne puede estar asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal en entornos de alimentación occidental. La carne contiene numerosos compuestos que aportan beneficios nutricionales y podría no ser carcinógena por sí misma, sino formar parte de una dieta desequilibrada cuando se consume en cantidades muy elevadas, siendo dicha dieta la responsable de aumentar el riesgo.

Mediante multitud de estudios se conoce el procedimiento por el cual la carne puede producir cáncer colorrectal.

La carne es una importante fuente de hierro, porque el hierro de la hemoglobina de la carne, llamado también hierro hemo se absorbe más fácilmente que el hierro procedente de otras fuentes. Pero el hierro proveniente de la carne puede inducir daño por oxidación en el DNA. También se conoce, que aumenta la formación endógena de compuestos N-nitrosos, los cuales son carcinógenos. Además, los compuestos N-nitrosos también pueden formarse de forma exógena en las carnes procesadas con nitratos y nitritos añadidos durante su procesado.

Cocinar la carne a altas temperaturas produce una fuente de aminas heterocíclicas y hidrocarburos aromáticos policíclicos que son conocidos como carcinógenos gastrointestinales en modelos animales.

Otros estudios han insinuado que la carne acorta la longitud de los telómeros de los colonocitos produciendo fallos en la división celular que pueden llegar a producir mutaciones en la célula.

Se están estudiando diversas estrategias para reducir el riesgo de cáncer colorrectal. Se conocen compuestos que pueden contrarrestar o disminuir el efecto cancerígeno de la carne en el colon, como por ejemplo, el calcio y el almidón. Otras formas de cocinado que disminuyen la formación de aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Es importante, también, para intentar reducir el riesgo de cáncer conocer su etiopatogenia, por eso existen estudios que relacionan el consumo de carne con la localización del cáncer en el intestino grueso. Y por último, pero no menos importante, disminuir el consumo de carne, mejorar nuestra dieta y comidas en general.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El tema de estudio elegido para la realización de este trabajo de fin de grado me interesó de inmediato debido al gran revuelo que suscitó la publicación de la OMS en relación al consumo de carne roja y carne procesada y el riesgo de cáncer colorrectal en la población en 2015. En este trabajo haremos una aproximación a la revisión bibliográfica sobre el tema que sustenta la afirmación de la OMS. Esta declaración ha tenido una repercusión tanto a nivel social como económico. Debido a que la industria cárnica es el cuarto sector industrial de España, una disminución del consumo de carne por parte de la población tendría un impacto económico importante en este sector. Además, como futuros veterinarios debemos estar informados de las consecuencias que puede tener el consumo de carne en la salud de la población.

El objetivo de la presente investigación es realizar un análisis del estado de la cuestión de los estudios llevados a cabo e investigados por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer la cual intenta proporcionar evidencia científica autorizada sobre los riesgos del cáncer asociados con el consumo de carne roja y de carne procesada.

METODOLOGÍA

La metodología elegida para éste análisis, tratándose de un estado de la cuestión, ha sido la revisión de las fuentes bibliográficas relacionadas con los estudios realizados por el Grupo de Trabajo de la IARC. Para ello llevamos a cabo un proceso de búsqueda y recopilación de las mismas en bases de datos como PubMed, CrossRef y Scopus. A partir de varios artículos relacionados con la publicación de la OMS fuimos siguiendo sus bibliografías en la búsqueda de investigaciones relacionadas con el tema, que sustentaban las afirmaciones de la IARC. Tras profundizar en el tema, estructuramos la búsqueda en:

- tipos de estudios:
 - o prospectivos: estudio longitudinal en el tiempo que se diseña y comienza a realizarse en el presente, pero los datos se analizan transcurrido un determinado tiempo, en el futuro.
 - o de cohorte: estudio epidemiológico, observacional, analítico, longitudinal prospectivo, en el que se hace una comparación de la frecuencia de enfermedad (o de un determinado desenlace) entre dos poblaciones, una de las cuales está expuesta a un determinado factor de exposición o factor de riesgo al que no está expuesta la otra. Los individuos que componen los grupos de estudio se seleccionan en función de la presencia de una determinada característica o exposición.
 - o Metaanálisis: conjunto de herramientas estadísticas, que son útiles para sintetizar los datos de una colección de estudios. Se inicia recopilando estimaciones de un cierto efecto (expresado en un índice de tamaño del efecto, como la diferencia de medias tipificada, la razón de riesgo, o la correlación) de cada estudio.
- la fecha de publicación: desde el año 2000 hasta mayo de 2016.
- la etiología del cáncer colorrectal.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La carne roja y carne procesada ha suscitado un gran interés en los científicos debido a su asociación con gran variedad de cánceres, en particular al cáncer colorrectal. Se han publicado muchos estudios sobre el tema. En esta revisión hemos investigado artículos publicados desde el 2000 hasta la fecha. La mayoría de los estudios revisados relacionan componentes de la carne y componentes producidos durante su cocinado como factores etiológicos del cáncer. Entre ellos se encuentran la grasa, proteína, el hierro hemo de la hemoglobina, los compuestos N-nitrosos, las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. También existen estudios que relacionan el consumo de carne con otros mecanismos patógenos, la relación entre el consumo de carne y la localización del cáncer., así como compuestos que producen un efecto protector frente a la carcinogenicidad de la carne (IARC 2015 y Cross y Sinha 2004).

Estudios Generales

Primero analizaremos los estudios que investigan, en términos generales, los compuestos de la carne sin centrarse en un compuesto en concreto y el riesgo de padecer cáncer colorrectal.

En 2002 se publicó un metaanálisis, que es un conjunto de herramientas estadísticas útiles para sintetizar los datos de una colección de estudios, de artículos publicados desde 1973 al 1999 donde se reevaluó la hipótesis sobre el consumo de carne roja y procesada y el riesgo de cáncer colorrectal. Llegaron a la conclusión de que el alto consumo de carne roja, y en particular de carne procesada, se asociaba con un aumento moderado pero significativo en el riesgo de cáncer colorrectal. Y que si el consumo de carne roja se redujese a 70 g/semana, el riesgo de cáncer colorrectal disminuiría hipotéticamente un 7-24% (Norat et al. 2002). Ese mismo año otro grupo de investigación estudió el consumo de carne roja y el ser fumador podía aumentar el riesgo en un estudio de cohorte prospectivo. Durante 8,5 años se hizo el seguimiento y se detectaron 102 casos de cáncer colorrectal (Tiemersma et al. 2002) y se vio que solo aumentaba en las personas que llevaban 16 años o más fumando.

En 2003 se llevó a cabo otro estudio de base poblacional en donde los autores examinaron la asociación entre el cáncer colorrectal y la ingesta de carne clasificada por nivel de cocinado, método de cocinado y los niveles estimados de Aminas Heterocíclicas, benzopirenos y otros mutágenos. Los datos se recogieron a partir de un estudio de casos control de cáncer colorrectal en Carolina del Norte (EE.UU) entre 1996 y el 2000. Se incluyeron 701 participantes afroamericanos (274 casos, 427 controles) y 957 blancos (346 casos y 611 controles). Las

conclusiones fueron que la ingesta de carne roja estaba posiblemente asociada con el cáncer de colon. Las asociaciones con la ingesta de carne y el método de cocinado fueron más fuertes en la carne frita y las asociaciones por el punto de cocinado fueron más altas en la carne roja bien hecha y muy hecha. La asociación más fuerte entre el tipo de aminas heterocíclicas fue con la 2-amino-3,4,8-trimetilimidazo [4,5-f] quinoxalina (DiMeIQx) en todos los niveles de exposición. Por lo tanto, se llegó a la hipótesis de que las aminas heterocíclicas podrían ser la causa de que la carne roja produzca el cáncer colorrectal (Butler et al. 2003).

Un estudio prospectivo en 2005 analizó 478040 hombres y mujeres libres de cáncer de 10 países europeos entre los años 1992 y 1998. Después de un seguimiento de 4,8 años fueron documentados 1329 incidentes de cáncer colorrectal. Se examinó la relación entre el consumo de carne y la incidencia de cáncer colorrectal utilizando un modelo de riesgos proporcionales. Se basa en plantear un modelo de regresión para el riesgo, o la supervivencia, en función de variables explicativas, que permita comparar dichas estimaciones teniendo en cuenta el efecto de otras variables distintas de la que se utiliza para definir grupos. Se tuvo en cuenta la edad, sexo, energía, altura, peso, trabajo, actividad física, consumo de tabaco, fibra alimentaria, ácido fólico y consumo de alcohol, y se llegó a la conclusión de que había una asociación positiva entre el consumo de carne roja y carne procesada y el riesgo de cáncer colorrectal (la más alta ingesta de >160g/día y la más baja de <20g/día). En esta población estudiada, el riesgo absoluto de desarrollar cáncer colorrectal en 10 años para un sujeto de 50 años fue de 1,71% para la categoría del consumo más alto y de 1,28% para la categoría más baja (Norat et al. 2005).

Un estudio de cohorte prospectivo en 2010 se llevó a cabo mediante un cuestionario que especificaba el tipo de carne y los métodos de cocinado vinculándolos a una base de datos, para estimar los mutágenos ingeridos formados durante el cocinado de la carne a altas temperaturas: aminas heterocíclicas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, hierro hemo, nitratos y nitritos. Encontraron una relación positiva entre la ingesta de carne roja y procesada y el cáncer colorrectal; y sugirieron que esta asociación podría deberse al hierro hemo, los nitratos y nitritos, y las aminas heterocíclicas 2-amino-3,8-dimetilimidazo [4,5-f] quinoxalina (MeIQx) y DiMeIQx formadas en la carne cocinada a altas temperaturas (Cross et al. 2010).

En relación a la diferencia de carne roja y carne procesada, se observaron pruebas que afirmaban que la carne procesada era carcinógena, sin embargo, no existía la misma evidencia respecto a la carne roja. Dado que no se observó una evidencia comparable y no había una asociación específica clara en muchos estudios analizados cuyas conclusiones podrían estar

influenciadas no solo por la dieta, sino también por otros componentes como el estilo de vida. Por lo tanto concluyeron que la evidencia científica respecto a la carcinogenicidad de la carne fresca era limitada (Bouvard et al. 2015).

A continuación revisaremos los estudios existentes clasificados según el objeto de investigación. En este caso, se trata de los compuestos de la carne roja y procesada vinculados con el cáncer colorrectal, así como, los compuestos producidos durante su cocinado.

La grasa como factor etiológico del cáncer colorrectal

Los primeros estudios revisados relacionaban el contenido en grasa de la carne con el cáncer colorrectal. En 2001, un grupo de trabajo llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo, estudio que registra y da seguimiento progresivo a dos o más grupos desde una exposición hasta un desenlace. En él, se investigó la relación entre el consumo total de grasa, los principales ácidos grasos de la dieta, el colesterol y el consumo de carne y huevos, y la incidencia de cáncer colorrectal. Recogieron información sobre el consumo habitual de alimentos de 9959 hombres y mujeres con diagnóstico libre de cáncer. Llegaron a la conclusión de que el consumo total de grasa y de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados no tenía una asociación significativa con el riesgo de cáncer colorrectal y no se encontraron asociaciones significativas entre el consumo de carne y huevos con el riesgo de cáncer colorrectal (Järvinen et al. 2001). Dos años más tarde, se hizo otro estudio de cohorte prospectivo donde se investigó la asociación de la ingesta de carne y grasa con el cáncer colorrectal con mujeres en los Estados Unidos. Tampoco se encontraron asociaciones entre el consumo de carne roja con el cáncer colorrectal ni tampoco para la grasa total. Aunque los autores no pudieron descartar la posibilidad de una relación modesta (Flood et al. 2003).

El contenido en proteínas de la carne y sus metabolitos

La carne es también una fuente rica en proteínas, con una larga digestión y absorción en el intestino delgado, pero cantidades más pequeñas de proteínas escapan de la digestión y llegan al intestino grueso. El intestino grueso contiene numerosas bacterias proteolíticas capaces de descomponer las proteínas por fermentación, deaminación y descarboxilación. Son los metabolitos de este proceso, tales como el amoniaco, aminas y amidas que podrían desempeñar un papel en la carcinogénesis colorrectal. Las dietas altas en proteínas aumentan la concentración de amoniaco fecal. Las concentraciones de amoniaco tan bajas como 5-10mm alteran la morfología, el metabolismo intermedio de las células intestinales, la síntesis de ADN y reducen la duración de la vida celular. A pesar de esto, el amoniaco no ha generado

interés en los estudios epidemiológicos, tal vez debido a las dificultades en la evaluación de la exposición (Cross y Sinha 2004).

La hemoglobina de la carne y su relación con el cáncer colorrectal

Durante la digestión de la carne, la hemoglobina se descompone liberando el hierro hemo o grupo hemo. Existen estudios que demostraron la relación entre el hierro hemo y el cáncer de colon. El hierro de la hemoglobina también fue identificado como el componente responsable del efecto potenciador de la carne roja en la formación endógena de compuestos N-nitrosos (Binham et al. 2002)

Se estudió que el hierro hemo producía en el intestino la formación de lesiones precancerosas como focos de criptas aberrantes (ADF) y focos empobrecidos de mucina (MDF). Los ADF son una agrupación de glándulas anormales en forma de tubo en el revestimiento del colon y el recto que se forman antes que los pólipos colorrectales y constituyen uno de los cambios más tempranos que se pueden observar en el colon y que pueden conducir a un cáncer (Santarelli et al. 2010 y Femia et al. 2003). Los MDF causan lesiones preneoplásicas y por lo tanto aumentan el riesgo de cáncer.

Para probar dicha asociación se llevó a cabo un estudio con ratas donde se mostró la promoción de la carcinogénesis experimental por la carne de la dieta y la asociación con la ingesta del hierro hemo. Se formularon tres dietas a base de carne con concentraciones variables de hierro (bajo, medio y alto) y la dieta del grupo control (no-hemo) fue suplementada con citrato férrico (Pierre et al. 2004). Más tarde, y siguiendo con el mismo grupo de investigación, sugirieron que el calcio de la dieta, agentes antioxidantes y el aceite de oliva inhibían la promoción de ADF inducidos por el hemo. Mediante un estudio en ratas, se observó que en la dieta de carne de vaca aumentaba el número de ADF (30%) y MDF (100%). Los resultados confirmaron que el hierro hemo de la carne roja producía carcinogénesis en el colon. También sugirieron que el Ca podía reducir el riesgo de cáncer colorrectal en los consumidores de carne (Pierre et al. 2008).

Compuestos de efecto protector frente a la carcinogénesis de la carne

Tras el hallazgo de la posible capacidad protectora del calcio frente al riesgo de cáncer, otros grupos de investigación trataron temas parecidos. Es el caso del estudio de Pierre et al. (2013) en el cual se investigó la capacidad del calcio y la vitamina E (α -tocoferol) para suprimir la acción carcinogénica de la carne ya que actuaban como antioxidantes. Para ello se usaron grupos de ratas en las que se las alimentaba con carne curada a la cual se añadían ciertos

compuestos (carbonato de calcio, inulina, rutina, carnosol, alfa-tocoferol, y pirofosfato de tetrasodio) durante 14 días. Tras ese periodo se medían los biomarcadores fecales. Estas medidas sirvieron para hacer un estudio cruzado adicional entre ratas y voluntarios humanos y se crearon dos tipos de dieta, carne curada con o sin calcio o tocoferol. En este estudio llegaron a la misma conclusión que el grupo anterior, que la adición de carbonato de calcio o α-tocoferol a la carne curada podía reducir el riesgo de cáncer colorrectal asociado a dicha carne.

Se propusieron más ensayos clínicos en los que se estudiaban otros componentes que se podían añadir en la carne para disminuir su efecto cancerígeno, como es el caso del almidón etilado. Se examinó si una dieta rica en carne roja (HRM) aumentaba la O⁶- Metil-2-desoxiguanosina (O⁶MeG) rectal en adultos sanos y si el almidón de maíz butilado con alta amilosa (HAMBS) era protector. Para ello se alimentó a un grupo de personas con dos dietas distintas, la dieta HRM con 300g/día de carne roja cocinada sin HAMBS y la dieta HRM + HAMBS con 40g/día de HAMBS. La dieta HRM aumentó el O⁶MeG rectal con respecto a su línea base en un 21%, mientras que la adición de HAMSB previno el aumento. Por lo tanto, el consumo de HAMSB prevenía los aductos formados por la carne roja. También se vio que el butirato (ácido graso de cadena corta) era un mediador clave en la prevención de aductos de ADN inducidos por la carne y de las roturas de la cadena de ADN en la mucosa del colon (Leu et al. 2015).

El aducto de ADN O6-metil-2-desoxiguanosina (O6MeG) es una lesión mutagénica conocida en los animales y los seres humanos que resultan de la exposición a agentes alquilantes. Si esta lesión no se repara en la célula, entonces se produce un desajuste en la transcripción GT después de un ciclo de replicación de la célula. Si este desajuste no se repara, la G se transcribe a A tras una segunda ronda de replicación en el gen K-ras, produciendo un conocido mecanismo de activación de oncogenes humanos y un tumor de inactivación del gen supresor. Se ha sugerido que la carne roja puede aumentar la alquilación (transferencia de un grupo alquilo de una molécula a otra) de ADN en el colon a través de un aumento de la N-nitrosación endógena, es decir, convertir compuestos orgánicos en derivados nitrosos. Dietas altas en proteínas aumentan el contenido de O⁶MeG en los colonocitos (Winter et al. 2011, Vanden Bussche et al. 2014).

Los compuestos N-nitrosos y su relación con el cáncer colorrectal

La carcinogenicidad de los compuestos N-nitrosos fue testada en muchas especies. Los componentes N-nitrosos endógenos se producen porque los péptidos y aminoácidos que son

abundantes en el intestino se pueden nitrosar a formas como diazopéptidos o N-nitrosopéptidos. Estos compuestos se miden en las heces como indicador de la cantidad que se producen en el intestino, pero la relación no es totalmente exacta, por eso se les nombra compuestos N-nitrosos totales aparentes. Los O6MeG, son unos compuestos característicos de lesión premutagénica y aductos tóxicos. Se forman a partir de algunos componentes N-metil-Nitrosos por descomposición espontánea o por ser metabolizados a compuestos intermedios. Son agentes metilantes altamente reactivos que reaccionan con centros nucleofílicos en bases del ADN. Además, varios derivados de la glicina nitrosados reaccionan con el DNA in vitro produciendo aductos de carboximetil, como por ejemplo, el O6-carboximetil desoxiguanosina (O6CMeG), y menores cantidades de aductos de metilo, como por ejemplo O6MeG. El O6CMeG tiene un potencial particular como marcador biológico de la carboximetilación del DNA porque no parece ser reparado por la célula en ensayos in vitro.

Existen dos rutas principales de exposición a los compuestos N-nitrosos:

Fuentes exógenas: se producen principalmente por el consumo de tabaco y alimentos conservados o tratados por calor y llegan a las células del colon por el tracto gastrointestinal o por la sangre. Los compuestos N-nitrosos se detectaron en los alimentos procesados por ahumado y secado, el calor aplicado a estos procesados es suficiente como para oxidar el nitrógeno molecular a óxido de nitrógeno. Este último, es capaz de nitrosar aminas presentes en los alimentos como la carne. También se forman en las carnes procesadas a las cuales se les ha añadido nitritos, estos compuestos se añaden como agentes antibacterianos y como colorantes. Cuando el nitrito se encuentra en condiciones ácidas, durante el procesado de alimentos, se pueden formar componentes como los tetraóxidos que son potentes agentes nitrosantes.

Fuentes endógenas: se cree que se producen como resultado de agentes nitrogenados como los derivados del nitrito, que reaccionan con sustratos nitrosables produciendo las aminas secundarias. Las vías endógenas podrían ser la mayor fuente de los compuestos N-nitrosos para la población general. Su producción puede ocurrir a través de varios mecanismos: catalizados por ácidos del estómago, donde el pH es bajo y el ácido nitroso existe en su forma libre, pero, la N-nitrosación gástrica es mínima. La catálisis mediada por células que se produce a través de la producción de óxido nítrico, principalmente en casos de infección crónica o inflamación. Y la formación de estos compuestos por bacterias (Cross y Sinha 2004).

Lewin et al. (2006) investigaron la relación entre el consumo de carne roja y la formación del aducto O6-carboximetil guanina en el colon, así como su relación con el cáncer colorrectal. Se

usaron células exfoliadas como marcadores del cáncer, el nivel de O6CMeG presente en las células está relacionado con los compuestos n-nitrogenados derivados del consumo de carne roja. Se llevó a cabo un estudio con un grupo de voluntarios a los cuales se les alimentó con dietas altas en carne roja (420g), dietas vegetarianas, y dietas ricas en carne roja y altas en fibra durante 15 días, en un diseño aleatorio y cruzado. En 21 voluntarios alimentados con la dieta en contenido alto en carne roja hubo un aumento significativo de los compuestos N-nitrosos endógenos comparados con los que se alimentaron con dieta vegetariana. Y en las muestras de tejido de colon se vio un aumento significativo de O⁶MeG. En 13 voluntarios alimentados con la dieta rica en carne roja y alta en fibra los valores fueron intermedios. Este estudio demostró que los compuestos N-nitrosos que surgen de la carne roja son capaces de formar alquilación el DNA del colon, lo que puede explicar la relación de la carne roja y el cáncer colorrectal.

La longitud de los telómeros, otro efecto del consumo de carne roja y procesada

Se estudió también, como la carne puede afectar a la longitud de los telómeros de los colonocitos. El telómero es una región de ADN no codificante que se encuentra en los extremos de los cromosomas lineales. Los telómeros están implicados en numerosas funciones celulares relacionadas con la estabilidad de los cromosomas y la división celular. En cada ciclo de división celular los telómeros pierden entre 50 y 200 pares de bases, lo que produce que se vayan acortando poco a poco. Cuando el acortamiento alcanza un nivel crítico se induce la apoptosis, senescencia o adquieren anomalías en la estructura cromosómica de las células de esa línea celular (Seguí 2014). Se vio que un mayor consumo de carne roja acortaba la longitud de los telómeros de los colonocitos (O'Callaghan et al. 2011)

El cocinado de la carne y la producción de Aminas heterocíclicas

Las aminas heterocíclicas se forman a partir de la reacción, a temperaturas elevadas, entre la creatina, la grasa, el agua, los aminoácidos y azúcares de la carne. Su formación se incrementa con la temperatura y la duración de cocinado y depende del tipo de carne y el método de cocinado. Durante el cocinado el agua y los lípidos de los alimentos migran a la superficie y arrastran los precursores solubles que son expuestos a altas temperaturas y que favorecen la reacción de compuestos mutagénicos. Las aminas heterocíclicas necesitan una activación metabólica para funcionar como mutágenos, mayoritariamente por enzimas hepáticas.

Desde el punto de vista de su actividad mutagénica, y por tanto de su potencial cancerígeno, se ha establecido, utilizando el test de Ames (ensayo biológico para evaluar el potencial

mutagénico de compuestos químicos), que algunas de las aminas presentan un índice de mutagenicidad más de 1000 veces superior al del benzopireno (hidrocarburo aromático policíclico potencialmente carcinógeno) lo que pone de manifiesto su elevada toxicidad potencial (Galceran 2002).

En 1993, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer consideró ocho de las aminas heterocíclicas probadas (MeIQ, 8-MeIQx, PhIP, AαC, MeAαC, Trp-P-1, Trp-P-2, y Glu-P-1) posibles carcinógenos humanos (clase 2B) y una (IQ) como un probable carcinógeno humano (clase 2A). Y recomendó reducir la exposición a estos compuestos. En 2004, El Programa Nacional de Toxicología resaltó las aminas heterocíclicas MeIQ, 8-MeIQx, y PhIP como carcinógenos humanos. Estos resultados se basaron en las conclusiones de estudios de alimentación animal a largo plazo. Pero es difícil vincular el consumo de carne a la ingesta de estas aminas ya que no se pueden excluir otras sustancias y factores que posiblemente contribuyan a la etiología de estos cánceres (Alaejos y Afonso 2011).

El cocinado de la carne y la formación de Hidrocarburos aromáticos policíclicos

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos también han sido centro de interés en los investigadores por su relación con el cáncer de colon.

La variación en los niveles de hidrocarburos en los alimentos se debe principalmente al tipo y contenido de grasa de los alimentos, proceso de cocinado (frito, a la parrilla, asados, cocidos y ahumados), la temperatura y la duración de cocinado, tipo de combustible utilizado (eléctrico, gas, madera y carbón vegetal) y la proximidad y el contacto directo con la fuente de calor. Se consideró que existen tres mecanismos posibles para la formación de los hidrocarburos en los alimentos ahumados o cocinados a la parrilla:

- Pirólisis de la grasa, proteínas e hidratos de carbono a temperaturas superiores a 200 grados.
- Goteo directo de los lípidos sobre la llama que genera hidrocarburos volátiles que se adhieren a la superficie del alimento.
- En el caso del cocinado sobre carbón, su combustión incompleta puede generar hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Según los estudios, la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos podría causar cáncer en modelos animales. En estudios donde los roedores fueron alimentados con hidrocarburos aromáticos policíclicos padecieron cánceres, incluso leucemia y tumores del tubo gastrointestinal y en los pulmones.

Los estudios demográficos no establecieron una conexión definitiva entre la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en las carnes cocinadas y el cáncer en el ser humano. Una dificultad al llevar a cabo estos estudios fue el problema para determinar el grado exacto de exposición a los hidrocarburos aromáticos policíclicos que sufre cada persona al comer carnes cocinadas.

Se hizo un estudio cuyo objetivo fue investigar los niveles de los 8 hidrocarburos aromáticos policíclicos cancerígenos y genotóxicos PAH8; es decir, el benzo[a]antraceno, criseno, benzo[b]fluoranteno, benzo[k]fluoranteno, benzo[a]pireno, indeno[1,2,3-cd]pireno, dibenzo[a,h]antraceno y benzo[ghi]perileno en muestras de alimentos comerciales a la parrilla y ahumados. Se estimaron los riesgos potenciales de carcinógenos asociados con la ingestión de estos alimentos por parte de las poblaciones de niños/adolescentes y adultos de Kuwait. Los resultados indicaron una fuerte influencia del tipo de fuente de calor, la duración del asado, la geometría de la parrilla y el uso de salsas marinadas y el contenido de grasa en la formación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (Alomirah et al. 2011).

Aunque los cuestionarios de hábitos alimentarios pueden proporcionar buenas aproximaciones, quizás no capturen todos los detalles de los métodos de cocinado que son necesarios para determinar los grados de exposición a los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Así también, la gente puede haberse expuesto a los hidrocarburos aromáticos policíclicos producidos por otras fuentes del ambiente, tales como la contaminación y el humo del tabaco.

No obstante, muchos estudios epidemiológicos usaron cuestionarios detallados para examinar el consumo de carne de los participantes y los métodos de cocinado para calcular la cantidad de hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los investigadores encontraron que el consumo elevado de carnes asadas, fritas o a la barbacoa estaba asociado a un riesgo mayor de cáncer colorrectal mediante un estudio prospectivo (Cross et al. 2010).

Medidas preventivas para evitar la formación de aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos

Una vez investigadas las causas de la formación de las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, Alomirah et al. (2011) publicaron medidas preventivas para llevar a cabo durante el cocinado de la carne con el fin de disminuir estos compuestos:

- Evitar exponer la carne directamente a las llamas o a una superficie caliente de metal. También evitar cocinarla por un periodo prolongado, especialmente a altas temperaturas, pueden ayudar a reducir la formación de aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos.
- Cocinar, previamente, un poco la carne en un horno microondas antes de exponerla a altas temperaturas puede reducir significativamente la formación de las aminas heterocíclicas debido a que se reduce el tiempo de exposición de la carne a altas temperaturas durante su cocinado.
- Voltear la carne continuamente sobre la fuente de calor puede reducir considerablemente la formación de aminas heterocíclicas, en comparación con simplemente dejar la carne sobre dicha fuente sin voltearla con frecuencia.
- Descartar los trozos de carne quemados y evitar el uso de la salsa producida a partir del jugo de la carne, puede reducir también la exposición a estos compuestos.

Relación del consumo de carne roja y procesada con la localización del cáncer y su tiempo de exposición

Otro foco de interés en las investigaciones sobre el cáncer de colon en relación al consumo de carne roja y procesada fue intentar evaluar si el consumo de carne roja y procesada afectaba con mayor incidencia en unas partes u otras del intestino grueso.

Un estudio prospectivo evaluó si la asociación del consumo de carne roja con el riesgo de cáncer variaba según el sitio dentro del intestino grueso. Se analizaron datos obtenidos de estudios de cohorte de mamografías de 61433 mujeres suecas de entre 40-75 años y no diagnosticadas de cáncer al inicio del estudio en 1987-1990. La dieta fue evaluada al inicio del estudio con un cuestionario. Durante 13,9 años de seguimiento se identificaron 234 cánceres de colon proximal, 155 de colon distal y 230 de cáncer rectal. Se observó una asociación positiva y significativa entre el consumo de carne roja y el cáncer de colon distal pero no con el cáncer en el colon proximal y en el recto (Larsson et al. 2005).

English et al. (2004) llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo que analizó a 37112 residentes de Melbourne, Australia entre 1990 y 1994 y se les llevó un control de la dieta mediante cuestionarios. Durante 9 años de seguimiento se identificaron 283 cánceres de colon y 169 de recto. Y se concluyó que el consumo de carne roja y procesada parecía estar asociado con un mayor riesgo de cáncer rectal.

En 2005, se examinó la relación entre el consumo puntual y a largo plazo de carne y el riesgo de incidencia de cáncer de colon y rectal. Para ello se usó un estudio de cohorte de 148610 adultos con edad entre los 50 y 74 años (con una media de 63 años), residentes en 21 estados con una base de datos donde se registraban los casos de cáncer, que proporcionó información del consumo de carne en 1982 y de nuevo en 1992/1993 y que estaban registrados en el Cancer Prevention Study II (CPS II) Nutrition Cohort. Se siguió a los que estaban inscritos en 1992/1993 hasta el 31 de agosto del 2001, y se identificaron 1667 incidentes de cáncer colorrectal. Los participantes contribuyeron en el estudio hasta su muerte o hasta ser diagnosticados de cáncer de colon o recto. Este estudio demostró el valor potencial de examinar el consumo de carne a largo plazo en la evaluación del riesgo de cáncer y fortaleció la evidencia de que el consumo alto y prolongado de carne roja y procesada podía aumentar el riesgo de cáncer en la parte distal del intestino grueso (Chao et al. 2005).

Años después, Bernstein et al. (2015) investigaron la relación del consumo de carne roja y procesada y la localización del cáncer en el intestino grueso y el tiempo de consumo en

relación con el desarrollo del cáncer, relación importante para entender la patogénesis del cáncer colorrectal. Se examinaron dos grandes estudios de cohorte con medidas repetidas en el tiempo: el de Nurses' Health Study con 87108 mujeres desde 1980-2010 y el de Health Professionals Follow-up Study con 47389 hombres desde 1986-2010. Entre los dos estudios hubo 2731 casos de cáncer colorrectal (1151 en colon proximal, 816 en colon distal y 589 en recto). En el análisis, se asoció positivamente la carne roja procesada y el riesgo de cáncer colorrectal y particularmente con el cáncer del colon distal. Pero en los últimos 4 años del estudio no se asoció el consumo de carne procesada con el cáncer distal. La carne roja se asoció con el riesgo de cáncer de colon distal y se observó una débil asociación positiva no significativa entre la carne roja y el cáncer proximal.

Un metaanálisis en 2011 actualizó la evidencia de los estudios prospectivos relevantes en el PubMed hasta marzo del 2011 y exploró si existía una relación lineal entre las carnes rojas y procesadas y el riesgo de cáncer colorrectal. Llegaron a la conclusión que un alto consumo de carne roja y procesada estaba asociado con un mayor riesgo significativo de cáncer colorrectal, de colon y recto. La evidencia general de los estudios prospectivos apoyaba limitar el consumo de carne roja y procesada como una de las recomendaciones dietéticas para la prevención del cáncer colorrectal (Chan et al. 2011).

CONCLUSIONES

En los primeros estudios investigados, donde intentaron relacionar el contenido de grasa de la carne como factor etiológico del cáncer colorrectal mediante estudios de cohorte prospectivos, llegaron a la conclusión de que no había una asociación significativa. Aunque los autores no pudieron descartar la posibilidad de una pequeña relación.

Cuando se investigó la relación entre el nivel de cocinado y el método de cocinado se concluyó que la ingesta de carne roja estaba posiblemente asociada con el cáncer de colon. Otros estudios concluyeron que el consumo elevado de carnes asadas, fritas o a la barbacoa estaba asociado a un riesgo mayor de cáncer colorrectal mediante un estudio prospectivo. Por lo tanto podrían existir evidencias científicas de la relación entre el consumo de carne roja y procesada y el cáncer colorrectal.

Buscando la etiología del cáncer de colon en relación al consumo de carne observamos numerosos estudios que relacionaban los distintos compuestos de la carne y compuestos producidos durante su cocinado.

El hierro hemo, proveniente de la descomposición de la hemoglobina de la carne en el intestino suscitó el interés de muchos investigadores. Mediante investigaciones con animales se confirmó que el hierro hemo podía producir carcinogénesis en el colon.

La carne podría producir la formación endógena de compuestos N-nitrosos que a su vez podrían producir alquilación del DNA, derivando en lesiones precancerígenas. También se estudió la relación del consumo de carne con la longitud de los telómeros de los colonocitos, concluyendo que acortaban su longitud, afectando así a la replicación del ADN.

Durante el cocinado de la carne se producen las aminas aromáticas heterocíclicas. Diversos estudios concluyeron que existía una relación entre la cantidad de estos compuestos en la carne y el riesgo de cáncer colorrectal.

También se producen los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Estudios realizados con modelos animales y estudios poblacionales, concluyeron que podría existir una relación significativa entre estos compuestos y el riesgo de cáncer colorrectal. Aunque los estudios demográficos no demostraron una relación definitiva. Así como tampoco los cuestionarios de hábitos alimentarios, ya que no llegaban a recopilar la información necesaria, debido a que la cantidad de hidrocarburos aromáticos policíclicos ingeridos puede variar mucho según el método de cocinado usado.

Intentando entender la etiopatogenia del cáncer de colon se investigó la relación de la localización del cáncer colorrectal con el consumo de carne roja. Estas investigaciones concluyeron que podría existir una relación con el cáncer de colon distal pero no con el cáncer en el colon proximal y en el recto. En cambio, mediante un estudio de cohorte prospectivo relacionó el consumo de carne roja y el cáncer en el recto.

Otros estudios investigaron la capacidad protectora de ciertos compuestos frente al cáncer de colon, como es el caso del calcio. Un estudio sugirió que el calcio podía reducir el riesgo de cáncer colorrectal en los consumidores de carne. Más tarde, también investigaron la relación del calcio y el α -tocoferol, llegando a las mismas conclusiones. El almidón etilado también fue centro de atención en estudios por su efecto protector disminuyendo los aductos formados por la carne roja.

Por lo tanto, la declaración de la OMS tiene validez científica al recopilar los estudios de investigación relacionados con su publicación y observar sus resultados. Los futuros estudios deberían unificar la información obtenida para buscar la etiopatogenia de los compuestos de la carne durante su procesado y cocinado, así como de la carne fresca. Es importante centrar los estudios en la investigación de la causa del cáncer colorrectal.

CONCLUSIONS

In early studies investigated, where they tried to relate the fat content of the meat as an etiologic factor for colorectal cancer using prospective cohort studies, they concluded that there was not significant association, although the authors could not rule out the possibility of a small relationship.

When the relationship between the level of cooking and the cooking method was investigated, it was concluded that ingestion of red meat was possibly associated with colon cancer. Other studies concluded that high consumption of grilled, fried or barbecued meat was associated with an increased risk of colorectal cancer by a prospective study.

Seeking the etiology of colon cancer in relation to consumption of meat observe numerous studies linking various compounds and compounds produced in meats during cooking.

Heme iron, from the breakdown of hemoglobin that is in the meat in the gut, aroused the interest of many researchers. Through animal research it was confirmed that the heme iron could produce carcinogenesis in the colon.

Meat produces endogenous formation of Nitrous-N compounds which can produce DNA alkylation, producing precancerous lesions. The ratio of consumption of meat with telomere length of colonocytes was also studied, concluding that shortened length and thus affecting DNA replication.

During cooking of meat heterocyclic aromatic amines are produced. Several studies concluded that there was a relationship between the amount of these compounds in meat and the risk of colorectal cancer.

PAHs are also produced. Several studies, animal models and population studies concluded that there is a significant relationship between these compounds and the risk of colorectal cancer. Although, demographic studies did not show a definite relationship, nor did questionnaires eating habits as they did not reach the minimum information necessary to confirm their hypothesis, due to the fact that the amount of ingested PAHs can vary greatly depending on the cooking method used.

Trying to understand the pathogenesis of colon cancer localization ratio of colorectal cancer with consumption of red meat was investigated. Studies concluded that there may be a relationship with distal colon cancer but not with cancer in the proximal colon and rectum. In contrast, using a prospective cohort study linked the consumption of red meat and cancer in the rectum.

There are studies that investigated the protective ability of certain compounds against colon cancer, as for example: a study suggested that Calcium could reduce the risk of colorectal cancer in meat eaters. Other also investigated the relationship of calcium and α-tocopherol, reaching the same conclusions. Ethylated starch was also focus on studies by decreasing its protective effect adducts formed by red meat.

Therefore, the declaration of the OMS is has scientific validity to gather research studies related to publication and observe the results. Future studies should unify the information obtained to search the pathogenesis of the compounds of the meat during processing and cooking, as well as fresh meat. It is important to focus on studies investigating the cause of colorectal cancer.

VALORACIÓN PERSONAL

El presente Trabajo de fin de grado ha ampliado mis conocimientos de veterinaria en la rama de la seguridad alimentaria y bromatología. Me ha enseñado a llevar a cabo una búsqueda intensa sobre un tema en concreto, a saber discernir entre publicaciones de interés docente y fiables, de meros artículos de opinión. Después de la realización de este trabajo puedo afirmar que conozco la mayoría de buscadores de artículos y estudios científicos, lo que me ayudará en un futuro en la búsqueda de información para la realización de mis competencias como veterinaria. Además, debido a que casi todos los estudios y artículos revisados eran en inglés he mejorado mucho mi comprensión lectora, a pesar de la dificultad que conlleva entender artículos tan técnicos en este idioma. Las mayores dificultades a las que me he enfrentado en este trabajo han sido: en primer lugar, debido a que mi trabajo de fin de grado se encuentra en la modalidad de estudiante SICUE y que resido en Valencia, solo me he podido comunicar con mi tutor vía correo electrónico, lo que dificulta un poco la fluidez en la comunicación. Segundo, el tiempo requerido para la realización de este trabajo ha sido superior al esperado y se ha visto un poco limitado por mis estudios y mi trabajo. Tercero, algunos de los artículos que he querido tener acceso eran de pago, por lo que solo me he podido leer sus resúmenes. También, la cantidad de información que he encontrado sobre el tema, que me ha hecho limitar los estudios revisados a partir del año 2000 hasta ahora. Con este trabajo he aprendido a descartar todos aquellos que no estaban del todo relacionados con mí tema o que no eran fiables. Así como a saber organizar toda la información, resumir las partes más importantes y redactarla. Agradecer a mi tutor de este trabajo por el apoyo mostrado, su disposición, su velocidad en responderme a los correos y por darme acceso a artículos de pago. Y a mi familia y amigos por su apoyo y confianza, así como el interés personal en el tema tratado.

BIBLIOGRAFÍA

- Alaejos, MS., Afonso, AM. (2011). Factors that affect the content of heterocyclic aromatic amines in foods. *Comp Rev Food Sci Food Safe* 10: 52–108.
- Alomirah, H., Al-Zenki, S., Al-Hooti, S., Zaghloul, S., Sawaya, W., Ahmed, N., kannan, K. (2011). Concentrations and dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) from grilled and smoked foods. *Food Control* 22: 2028–2035.
- Bernstein, AM., Song, M., Zhang, X., Pan, A., Wang, M., Fuchs, CS., Le, N., Chan, AT., Willett, WC., Ogino, S., Giovannucci, EL., Wu, L. (2015). Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: analysis by tumor location and modification by time. *PloS one* 10(8), e0135959.
- Bingham, SA., Hughes, R., Cros, AJ. (2002). Effect of white versus red meat on endogenous N-nitrosation in the human colon and further evidence of a dose response. *J. nutr. Vol.* 132 nº 11: 3522-3525S.
- Bouvard, V., Loomis, D., Guyton, KZ., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Mattock, H., Straif, K.; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology Vol. 16 No 16*, 1599-1600.
- Butler, LM., Sinha, R., Millikan, RC., Martin, CF., Newman, B., Gammon, MD., Ammerman, AS., Sandler, RS. (2003). Heterocyclic amines, meat intake, and association with colon cancer in a populationbased study. *Am J Epidemiol* 157:434445.
- Chan, DS., Lau, R., Aune, D., Vieira, R., Greenwood, DC., Kampman, TN. (2011). Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS one* 6(6), e20456.
- Cross, AJ., Ferrucci, LM., Risch, A., Graubard, BI., Ward, MH., Park, Y., Hollenbeck, AR., Schatzkin, A., Sinha, R. (2010). A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res.* 70: 2406–2414.
- Cross, AJ. y Sinha R. (2004). Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal Cancer. *Environ Mol Mutagen* 44: 44–55.

- English, DR., MacInnis, RJ., Hodge, AM., Hopper, JL., Haydon, AM. y Giles, GG. (2004). Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13:1509–1514.
- Flood, A., Velie, EM., Sinha, R., Chaterjee, N., Lacey, JV. Jr., Schairer, C., Schatzkin, A. (2003). Meat, fat, and their subtypes as risk factors for colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Am J Epidemiol* 158:5968.
- Galceran, MT. (2002). Aminas heterocílicas en alimentos cocinados. V Congreso Internacional Alimentación, nutrición y dietética, Madrid.
- International Agency for Research on Cancer (2015). Volume 114: Consumption of red meat and processed meat. IARC Working Group. Lyon; 6–13 September. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.
- Järvinen, R., Knekt, P., Hakulinen, T., Rissanen, H., Heliövaara, M. (2001) Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 85:357361.
- Larsson, SC., Rafter, J., Holmberg, L., Bergkvist, L., y Wolk, A. (2005). Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: the Swedish Mammography Cohort. *Int J Cancer* 113: 829–834.
- Le Leu, RK., Winter, JM., Christophersen, CT., Young, CP., Humphreys, K., Hu, Y., Gratz, SW., Miller, RB., Topping, DL., Bird, AR., Conlon, MA. (2015). Butyrylated starch intake can prevent red meat-induced O6-methyl-2-deoxyguanosine adducts in human rectal tissue: a randomised clinical trial. *Br J Nutr.* 114: 220–230.
- Lewin, MH., Bailey, N., Bandalaetova, T., Bowman, R., Cross, AJ., Pollock, Shuker, DE., Bingham, SA. (2006) Red meat enhances the colonic formation of the DNA adduct O6-carboxymethyl guanine: implications for colorectal cancer risk. *Cancer Res.* 66:1859–1865.
- Norat, T., Bingham, S., Ferrari, P. et al. (2005). Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 97: 906–916.
- Norat T., Lukanova A., Ferrari P., Riboli E. (2002) Meat consumption and colorectal cancer risk: doseresponse metaanalysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 98:241256.

O'Callaghan NJ., Toden S., Bird AR., Topping DL., Fenech, M., Conlon MA. (2011). Colonocyte telomere shortening is greater with dietary red meat than white meat and is attenuated by resistant starch. *Clinical Nutrition*, 31(1), 60-64.

Pierre, F., Freeman, A., Tache, S., van der Meer, R., Corpet, DE. (2004). Beef meat and blood sausage promote the formation of azoxymethane-induced mucin-depleted foci and aberrant crypt foci in rat colons. *J Nutr.* 134: 2711–2716.

Pierre, FH., Santarelli, R., Tache, S., Gueraud, F., Corpet, DE. (2008). Beef meat promotion of dimethylhydrazine-induced colorectal carcinogenesis biomarkers is suppressed by dietary calcium. *Br J Nutr.* 99: 1000–1006.

Pierre, FH., Martin, OC., Santarelli, RL., Taché, S., Naud, N., Guéraud, F., Audebert, M., Dupuy, J., Meunier, N., Attaix, D., Vendeuvre, Jl., Mirvish, SS., Kunhle, GC., Cano, N., Corpet, DE. (2013). Calcium and alpha-tocopherol suppress cured-meat promotion of chemically induced colon carcinogenesis in rats and reduce associated biomarkers in human volunteers. *Am J Clin Nutr.* 98: 1255–1262.

Pietro A., Dolara, P., Caderni, G. (2003). Mucin-depleted foci (MDF) in the colon of rats treated with azoxymethane (AOM) are useful biomarkers for colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 25(2), 277-281.

Santarelli, RL., Vendeuvre, JL., Naud N., Taché, S., Guéraud, F., Viau, M., Genot, C. Corpet, DE., Pierre, FH. (2010). Meat processing and colon carcinogenesis: cooked, nitrite-treated, and oxidized high-heme cured meat promotes mucin-depleted foci in rats. *Cancer Prev Res (Phila)* 3: 852–64.

Seguí, N. (2014). Estudio de la longitud telomérica e identificación de nuevos genes causales en el cáncer colorrectal hereditario no polipósico. Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona.

Tiemersma, EW., Kampman, E., Bueno de Mesquita HB., Bunschoten, A., van Schothorst, EM., Kok, FJ., Kromhout, D. (2002). Meat consumption, cigarette smoking, and genetic susceptibility in the etiology of colorectal cancer: results from a Dutch prospective study. *Cancer Causes & Control*, 13(4), 383-393.

Vanden Bussche, J., Hemeryck, LY., Van Hecke T., Kuhnle, GG., Pasman, F., Moore, SA., Van de Wiele, T., De Smet, S., Vanhaecke, L. (2014) O(6)-carboxymethylguanine DNA adduct

formation and lipid peroxidation upon in vitro gastrointestinal digestion of haem-rich meat. Mol Nutr Food Res 58, 1883–1896.

Winter, J., Nyskohus, L., Young, GP., Hu, Y., Conlon, MA., Bird, AR., Topping, DL., Le Leu, RK. (2011). Inhibition by Resistant Starch of Red Meat–Induced Promutagenic Adducts in Mouse Colon. Cancer Prevention Research, 4(11), 1920-1928.