

Artículo de Revisión / Review Article

Consumo de lácteos y riesgo de cáncer colorrectal: Una revisión de la literatura científica

Dairy intake and risk of colorectal cancer: A review of the scientific literature

Kathleen Carpio^{1*}. <https://orcid.org/0000-0002-2111-0802>

Verónica Cornejo¹. <https://orcid.org/0000-0002-8858-8499>

María Jesús Leal-Witt¹. <https://orcid.org/0000-0002-5697-1581>

Samuel Durán Agüero². <https://orcid.org/0000-0002-0548-3676>

1. Unidad Nutrición Humana, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago, Chile.

2. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Ciencias para el Cuidado de la Salud. Universidad San Sebastián, Santiago, Sede Los Leones, Chile.

*Dirigir correspondencia: Kathleen Carpio,
El Libano 5524, Macul, Santiago. Chile.
E-mail: drakathleen.carpio@gmail.com

Este trabajo fue recibido el 14 de junio de 2020.
Aceptado con modificaciones: 20 de diciembre de 2020.
Aceptado para ser publicado: 24 de enero de 2021.

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes y representa una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. Existen fuertes evidencias que factores dietarios influyen en su incidencia. Los lácteos han sido incorporados en numerosas guías nutricionales como parte de una dieta saludable; numerosos estudios han reportado un efecto protector entre el consumo de lácteos y el riesgo de cáncer colorrectal, presuntamente por su contenido de calcio (Ca); sin embargo, la evidencia es inconsistente. **Objetivo:** Evaluar la evidencia científica actual sobre la relación entre el consumo de lácteos y el riesgo de cáncer colorrectal. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sensible en las bases de datos de PubMed, limitándose a artículos en inglés desde el 2014 hasta el 2019, priorizando estudios de cohorte y caso-control con exposición a productos lácteos como leche, yogurt, mantequilla y/o queso. Se encontró una asociación inversa significativa entre el consumo de productos lácteos totales y el riesgo de cáncer colorrectal. Con relación al calcio proveniente de los lácteos los resultados son inconsistentes. Solo la leche, como lácteo específico, mostró un efecto protector pero no discrimina según el contenido de grasa. La mayor ingesta de productos lácteos totales, la leche y el calcio están asociados con una disminución del riesgo de cáncer colorrectal.

Palabras clave: Calcio; Cáncer colorrectal; Dieta; Lácteos; Leche.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies and represents one of the leading causes of cancer death

worldwide. There is strong evidence that dietary factors influence CRC incidence. Dairy products have been incorporated into nutritional guidelines as part of a healthy diet; many studies have reported a protective effect between dairy consumption and the risk of colorectal cancer, presumably because of its calcium (Ca) content; however, the evidence is inconsistent. Objective: To evaluate the current scientific evidence on the relationship between dairy consumption and the risk of colorectal cancer. Methodology: A literature search was conducted in the PubMed databases, limited to articles written in English and published between 2014 and November 2019, prioritizing cohort and case-control studies with exposure to dairy products such as milk, yogurt, butter and/or cheese. Results: A significant inverse association was found between the consumption of total dairy products and risk of colorectal cancer. In relation to calcium from dairy products, results are inconsistent. Only milk, as a specific dairy product, showed a protective effect, with no difference by fat content. Conclusions: Increased intake of total dairy products, milk and calcium are associated with a decreased risk of colorectal cancer. Keywords: Calcium; Colorectal cancer; Dairy products; Diet; Milk.

INTRODUCCIÓN

El cáncer representa una de cada ocho muertes en todo el mundo. En los últimos 30 años, las tasas de cáncer se han duplicado y se pronostica que casi se triplicará para el año 2030^{1,2}. El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en todo el mundo y es la segunda causa principal de muertes relacionadas por cáncer, con cerca de 1,85 millones de nuevos casos y 880.792 muertes en el 2018^{2,3,4,5}.

Con el aumento de la movilidad social y crecimiento económico, los países se adaptan cada vez más al estilo de vida y comportamiento occidental⁶. En particular, el CCR se ha considerado uno de los marcadores más claros de transición⁷, ya que el aumento en la incidencia de casos generalmente ha sido paralelo al aumento en el desarrollo humano en la mayoría de los países^{6,7}. Factores ambientales poco saludables, como el tabaco y alcohol, la inactividad física, el sobrepeso o la obesidad, así como una dieta poco saludable se han relacionado con un aumento del riesgo de CCR^{8,9}. Diversos estudios observacionales han encontrado que una mayor ingesta de carne roja y grasa de origen animal (o grasas saturadas), y una menor ingesta de verduras, frutas y fibra, se asocian con un mayor riesgo^{10,11,12,13}.

Por otro lado, los productos lácteos son uno de los componentes más importantes de la dieta humana, particularmente en el mundo occidental¹⁴; numerosas pautas dietéticas recomiendan un consumo diario de productos lácteos para mantener una salud óptima¹⁵.

Según el Tercer Informe de Expertos publicado en el año 2018 por el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (WCRF/AICR, por sus siglas en inglés, respectivamente), menciona que existe una fuerte evidencia de que los productos lácteos y el calcio están asociados con un menor riesgo de CCR¹⁶.

Diversos estudios, tienen la hipótesis de que los productos lácteos protegen contra el riesgo de CCR debido a su alto contenido de calcio^{17,18}. Sin embargo, otros no lo respaldan o la evidencia es poco concluyente^{19,20,21,22,23,24,25}.

Biológicamente, un efecto protector de los lácteos podría explicarse por su contenido relativamente alto de calcio, vitamina D, lactoferrina y ácido linoleico conjugado²⁶. Algunos estudios han sugerido que el yogurt y otras

leches fermentadas podrían tener propiedades protectoras relacionadas con sus componentes bacterianos^{27,28}. Por otra parte, diversos lácteos contienen un alto porcentaje de grasa que podría aumentar el riesgo de CCR al aumentar los niveles de ácido biliar en el colon, según estudios en modelos animales²⁹.

A pesar de las diferentes hipótesis que asocian el consumo de productos lácteos con un menor riesgo de CCR, son numerosos los estudios que han arrojado resultados mixtos^{19,22,25,30,31,32}.

El propósito de esta revisión es evaluar la evidencia científica actual sobre las principales hipótesis entre el consumo de productos lácteos y el riesgo de cáncer colorrectal.

MARCO METODOLÓGICO

Estrategia de búsqueda

Esta revisión sistemática se llevó a cabo mediante la búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas en el idioma inglés provenientes de la base de datos de Pubmed desde el enero año 2014 hasta noviembre del 2019. Los términos generales utilizados en el buscador avanzado de PubMed incluyó: “diary” OR “milk” AND “colorectal cancer” encontrándose 113 publicaciones. Los estudios elegibles debieron cumplir con los criterios de inclusión: estudios de Cohorte o Caso-control, exposición a productos lácteos como leche, yogurt, mantequilla y/o queso, estudios que establecen riesgo (OR, RR o HR) con los intervalos de confianza (IC) del 95% entre la ingesta de productos lácteos y CCR, población adulta; entre los criterios exclusión: resúmenes, reporte de casos, editoriales y revisiones, estudios en animales, estudios ecológicos, estudios de cohorte con seguimiento <5 años, estudios que evalúan supervivencia y/o mortalidad.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 113 estudios, se excluyeron 102 en base a la lectura de títulos/resúmenes, posteriormente 5 estudios fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión eliminándose 2 revisiones, 1 estudio ecológico, 1 estudio que no utilizó indicadores de riesgo como OR, RR o HR y 1 estudio que evaluó supervivencia, dando un total de 6 estudios de los cuales se realizó un análisis y síntesis cualitativo (Figura 1).

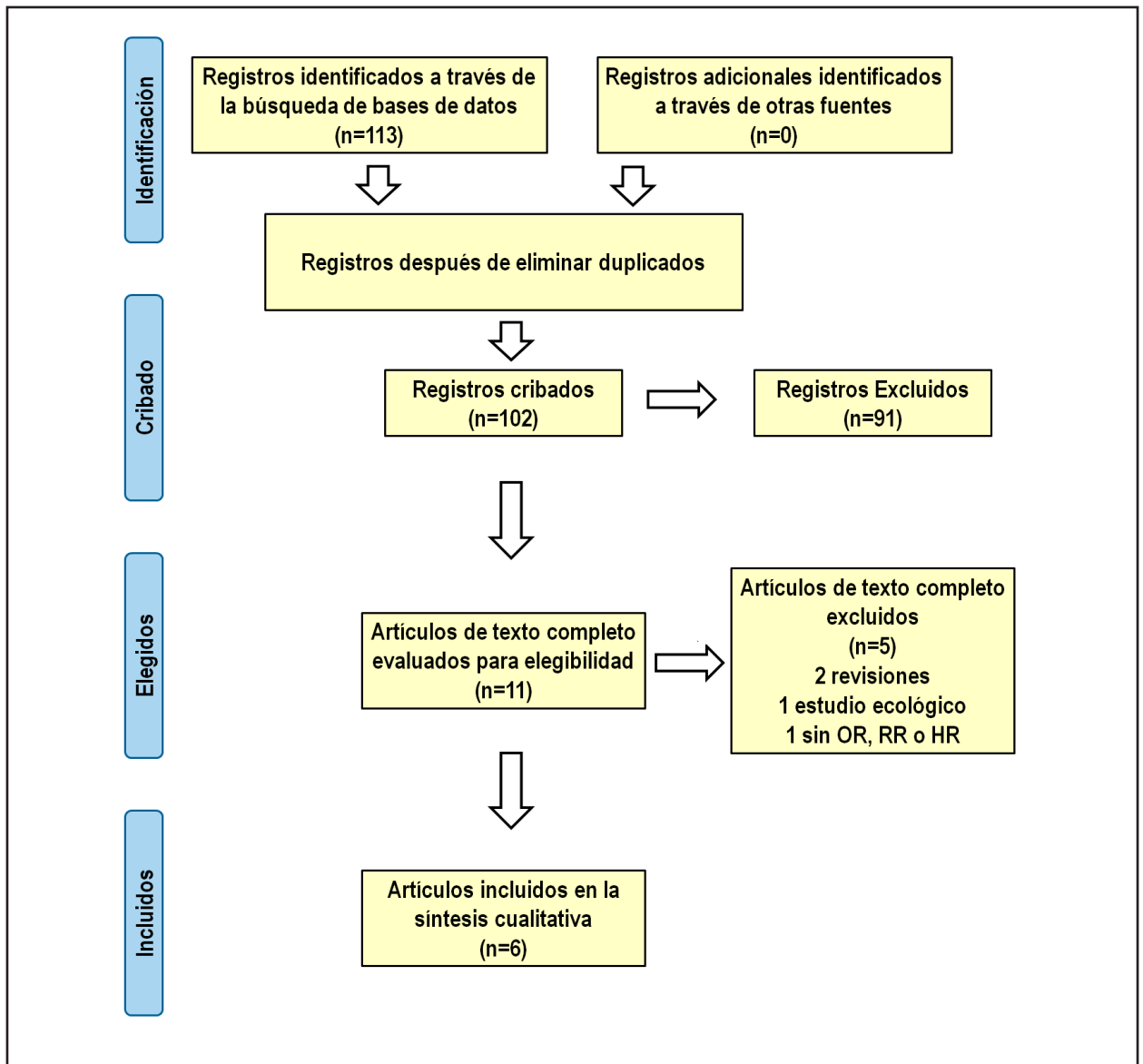


Figura 1: Diagrama de flujo de estudio.

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
For more information, visit www.prisma-statement.org.

La tabla 1 presenta las características de los 6 estudios incluidos en la revisión. Se pudo observar que todos son estudios observacionales, 4 de cohorte y 2 casos-control. El rango de edad de los participantes fue entre 36 y 80 años, incluyéndose a hombres y mujeres como participantes, el seguimiento en los estudios de cohorte fue ≥ 7 años. En los estudios se evaluaron a sujetos de Suecia, España, Arabia Saudita, Marruecos y Estados Unidos, no se encontraron estudios realizados

en Latinoamérica. La evaluación de la dieta se realizó en la mayoría de los estudios mediante cuestionarios de frecuencia de consumo. De los estudios incluidos en la revisión, 5 de ellos evaluaron el consumo de productos lácteos totales^{33,34,35,36,37}, 3 evaluaron la ingesta de productos lácteos específicos^{34,37,38}, 3 según el contenido de calcio^{34,35,37}, y solo 1 de ellos evaluó a los lácteos según el contenido de grasa³⁴.

En esta revisión 5 estudios demostraron un efecto

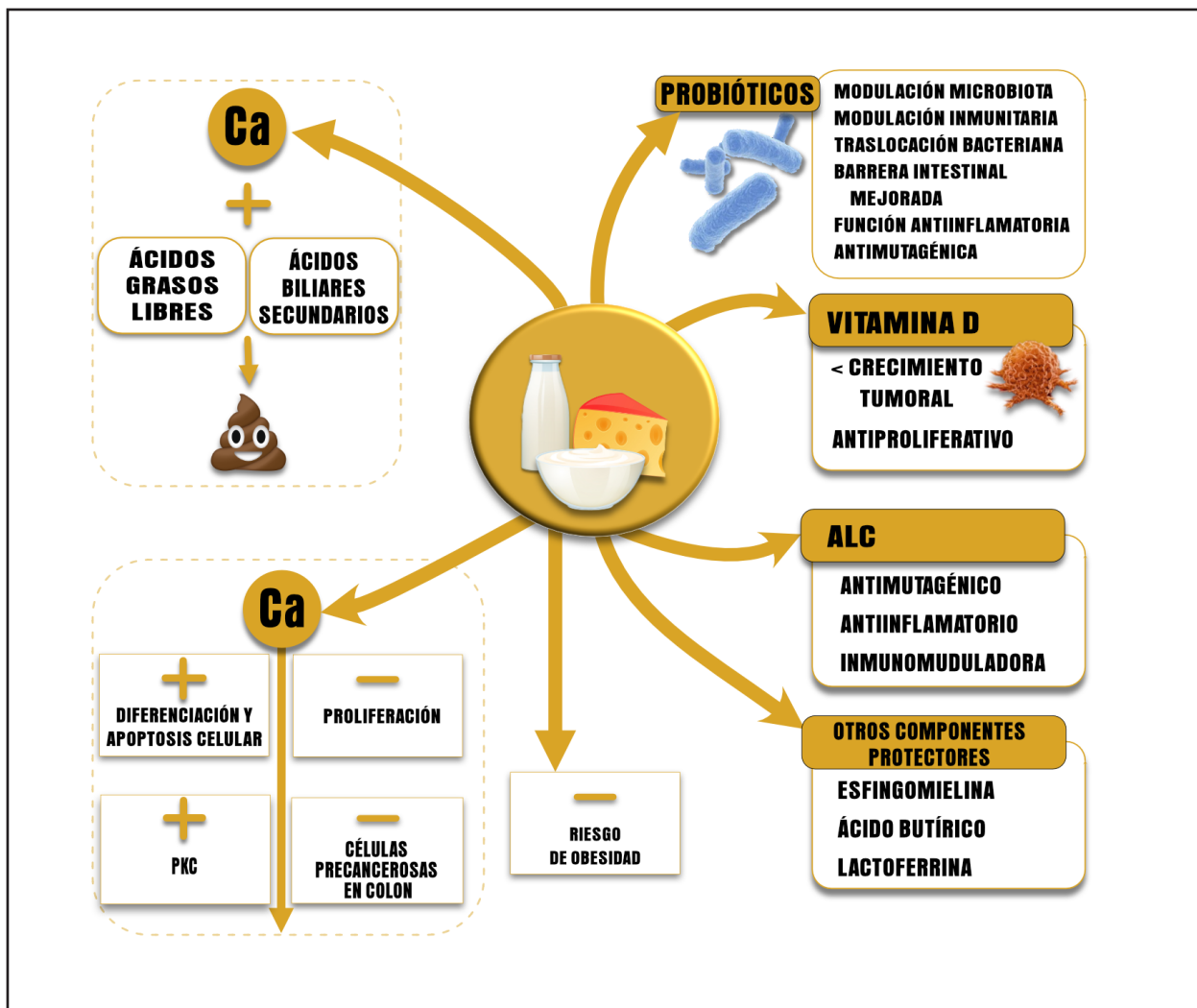


Figura 2: Posibles mecanismos del efecto favorable del consumo de lácteos en la prevención del CCR.

Abreviaciones: ALC: ácido linoleico conjugado; PKC: proteína kinasa C; Ca: calcio. Figura propia.

protector entre el mayor consumo de productos lácteos totales y el riesgo de CCR^{33,34,35,36,37}. Con respecto a los lácteos específicos, el estudio de Nilson et al.³⁸ no encontró un efecto protector entre el consumo de ningún tipo de producto lácteo evaluado (queso, leche fermentada, leche no fermentada y mantequilla), sin embargo, los estudios de El Kinanny et al.³⁷ (ORb= 0,84; IC 95% 0,74-0,96) y Tantamango-Bartley et al.³⁵ (HR= 0,63; IC 95% 0,43-0,89) si encontraron este efecto protector asociado al consumo de leche; el estudio de Barrubés et al. además mostró que sólo los lácteos totales, leche total, queso y leche baja en grasa otorgarían este efecto protector, no así otros lácteos (leche entera, lácteos

fermentados y leche cultivada). Con respecto al calcio se encontraron resultados contradictorios. El estudio de Tantamango-Bartley et al.³⁵ encontró una asociación inversa significativa entre la ingesta total de calcio y el riesgo de cáncer de colon (CC), ya sea ajustada por la energía láctea o no (HR= 0,55; IC 95% 0,28-0,98), pero no así para el calcio proveniente de los lácteos (HR= 0,77; IC 95% 0,60-1,00). Por otro lado, respecto al CCR, el estudio de El Kinanny et al.³⁷, demostró un efecto protector para el calcio proveniente de los lácteos (ORb= 0,83; IC 95% 0,74-0,93), y Barrubés et al.³⁴, solo otorgó este efecto para la mayor ingesta de calcio proveniente de la leche baja en grasa (HR= 0,53; IC 95% 0,31-0,91).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos que evalúan los productos lácteos y CCR.

Referencia/ Diseño de estudio	Participantes/ Tiempo de seguimiento	Fuente Láctea	HR/OR (IC 95%)	Resultados
Nilsson et al, 2019 ³⁸ Cohorte prospectivo	105.891 / 1.381 casos 11,2 años	Queso	Hombres HR ^b 0,86 (IC 95% 0,67-1,10); Mujeres HR ^b 0,82; (IC 95%, 0,63-1,07).	No se observó ningún impacto importante sobre el riesgo de CCR por el consumo de ninguna de las cuatro categorías de productos lácteos evaluados.
		Leche no fermentada	Hombres HR ^b 0,87 (IC 95%, 0,67-1,14); Mujeres HR ^b 0,88 (IC 95%, 0,68-1,14)	
		Leche fermentada	Hombres HR ^b 0,98 (IC 95%, 0,77-1,25); Mujeres HR ^b 0,90 (IC 95%, 0,70-1,15)	
		Mantequilla	Hombres HR ^b 0,99 (IC 95%, 0,76-1,28); Mujeres HR ^b 0,82 (IC 95%, 0,62-1,08)	
El Kinany et al, 2019 ³⁷ Caso-Control prospectivo	1453 / 1453 7,5 años	Total de productos lácteos	OR ^b 0,81, IC 95% 0,72-0,90, p 0,03	Asociación inversa significativa para CCR
		Leche	OR ^b 0,84, IC 95% 0,74-0,96, p 0,03	Asociación inversa significativa para CCR
		Yogurt	OR ^b 0,74, IC 95% 0,64-0,86, p 0,03.	Asociación inversa significativa para CCR
		Queso	OR ^b 0,89, IC 95% 0,79 -1,00, p 0,03	Sin asociación
		Ca lácteo	OR ^b 0,83, IC 95% 0,74-0,93, p 0,03	Asociación inversa significativa para CCR
		Ca no lácteo, Total de Ca	OR ^b 1,05, IC 95% 0,94-1,18, p NS OR ^b 0,97, IC 95% 0,86-1,08, p 0,03	Sin asociación Sin asociación
Barrubés et al, 2018 ³⁴ Cohorte prospectivo	7216 / 97 casos 6 años	Productos lácteos totales	HR 0,55 (IC 95%: 0,31 - 0,99; p= 0,037)	Asociación inversa entre el mayor consumo de productos lácteos totales y el riesgo de CCR. Ni el consumo de productos lácteos enteros ni bajos en grasa mostró asociaciones significativas. Asociación inversa significativa entre el consumo de leche baja en grasa y el riesgo de CCR. No se encontraron asociaciones significativas para otros productos lácteos. Se detectó una asociación inversa significativa entre la mayor ingesta de calcio de la leche baja en grasa.
		Productos lácteos enteros	HR 1,01 (IC 95%: 0,62 - 1,64; p= 0,982)	
		Productos lácteos bajos en grasa	HR 0,62 (IC 95%: 0,36 -1,07; p= 0,072)	
		Leche total	HR 0,63 (0,36-1,10; p= 0,135)	
		Leche entera	HR 1,06 (IC 95% 0,64-1,75; p= 0,892)	
		Leche baja en grasa	HR 0,54 (IC 95% 0,32-0,92; p= 0,022)	
		Yogurt total	HR 0,94 (IC 95% 0,56-1,59; p= 0,800)	
		Yogurt bajo en grasa	HR 1,06 (IC 95% 0,65-1,73; p= 0,909)	
		Yogurt entero	HR 0,86 (0,51-1,46; p= 0,419)	
		Queso	HR 1,23 (0,74-2,06; p= 0,378)	
		Productos lácteos fermentados	HR 1,90 (IC 95% 0,53-1,53; p= 0,661)	
Ca de leche baja en grasa	HR 0,53 (IC 95% 0,31-0,91)			

Tantamango-Bartley et al, 2017 ³⁵	77.712 / 491 casos. 7,8 años	Total de lácteos no ajustados para Ca Total de lácteos ajustados para Ca total Leche Ca lácteo Ca total, no ajustado y ajustado para la energía láctea	HR 0,31; IC 95% 0,09-0,96 HR 0,83; IC 95% 0,63-1,09 HR 0,63, IC 95% 0,43-0,89, p= 0,013 HR 0,77, IC 95% 0,60-1,00 HR 0,55, IC 95% 0,28-0,98	La ingesta de lácteos, independiente de la ingesta de Ca, se asoció con una disminución del riesgo de CR. La leche, mostró una asociación inversa significativa para CCR; sin asociación para otros productos lácteos. Sin asociación para el Ca lácteo. La ingesta de Ca total se asoció con una disminución del riesgo de CC.
Vulcan et al, 2018 ³⁶	27.931 / 923 casos. 18 años	Productos lácteos totales	HR 0,77 (IC 95% 0,62- 0,96); p= 0,008	La alta ingesta de productos lácteos se asoció con un menor riesgo de CCR.
Azzeh et al, 2017 ³³	137 / 164 9 meses	1-2 porciones de productos lácteos/día vs <1 3-5 porciones productos lácteos vs <1	OR 0,2, IC 95% 0,05–0,79, p<0,001 OR 0,06, IC 95% 0,01–0,28, p<0,001	Se encontró una asociación inversa estadísticamente significativa entre el consumo de > 1 producto lácteo al día y el riesgo de CCR.

CCR= Cáncer colorrectal; CC= Cáncer de colon; CR= Cáncer rectal; Ca= Calcio; HR= Hazard ratio; HR^b= Hazard ratio ajustado; OR^b= Odds ratio ajustado; OR= Odds ratio; IC= Intervalo de confianza; p= p de tendencia; NS= No significativo.

DISCUSIÓN

En líneas generales esta revisión sistemática observó una asociación inversa significativa entre la mayor ingesta de productos lácteos totales y el riesgo de CCR, asociación que no fue aplacada después del ajuste en modelos multivariados para los posibles factores de confusión^{33,34,35,36,37}. Barrubés et al.³⁴, además demostraron una asociación inversa significativa entre el consumo total de productos lácteos y el riesgo de CCR en personas mayores con alto riesgo cardiovascular, expandiendo esta asociación hacia otras poblaciones; siendo necesario destacar que en este estudio los principales contribuyentes al consumo total de productos lácteos fueron los lácteos bajos en grasa (72,6%), sobre todo la leche, por lo que esta asociación inversa entre el consumo de productos lácteos y el riesgo de CCR podría estar impulsada en gran medida por la ingesta de leche, particularmente la leche baja en grasa. Aunque no se encontró un consenso global en cuanto al número porciones de productos lácteos/día que se requieren

consumir, los estudios de El Kinany y Azzeh concuerdan que el consumo de al menos dos lácteos al día alcanzarían este efecto protector^{33,34,35,36,37}.

Al analizar las ingestas extremas de productos lácteos específicos, evaluados de forma independiente se observaron resultados opuestos. Nilsson et al.³⁸, no respaldan ningún impacto importante sobre el riesgo de CCR por el consumo de ninguna de las cuatro categorías de productos lácteos evaluados. Por otro lado, tres estudios demostraron una asociación inversa significativa entre el consumo de leche y el riesgo de CCR^{34,35,37}, pero sólo uno de ellos evaluó a los lácteos según su contenido de grasa³⁴. Según los principales estudios experimentales, algunos componentes de los productos lácteos grasos, incluidos el ácido linoleico conjugado y el ácido butírico, mostrarían un efecto protector³⁹. Otros estudios mencionan que el alto porcentaje de grasa de diversos productos lácteos podría aumentar el riesgo de CCR al aumentar los niveles de ácido biliar en el colon,

según estudios en modelos animales²⁹. En el estudio de El Kinany et al.³⁷, la leche y el yogurt estuvieron inversamente asociados con el riesgo de CCR, no así el queso. Un reciente metaanálisis indicó que el consumo de queso y yogurt disminuía significativamente el riesgo de CCR (OR= 0,93; 95% CI= 0,87–0,99) y (OR= 0,68; 95% CI= 0,62–0,75)⁴⁰.

En el estudio Barrubés et al.³⁴, solo el consumo de leche baja en grasa exhibió un menor riesgo en la incidencia de CCR, sin encontrarse asociaciones significativas con otros productos lácteos (queso, yogurt, productos lácteos fermentados). Tantamango et al.³⁵, no observaron efectos significativos para el queso, requesón o yogurt; sin embargo, para la leche, los resultados mostraron una asociación inversa significativa. Son pocos los estudios que han evaluado las asociaciones entre los tipos de productos lácteos según el contenido de grasa^{30,34,41}, por lo que se necesitan más estudios para tener un resultado más fidedigno.

Los mecanismos implicados en la posible disminución del riesgo de CCR aún no están claros, el principal mecanismo biológico en la prevención del riesgo de CCR es el calcio. Según la hipótesis de Newmark et al.¹⁸ el calcio de la dieta puede proteger contra el CCR al unirse a los ácidos grasos libres y ácidos biliares secundarios como el ácido desoxicólico, potenciales inductores de daño y efectos de proliferación en la mucosa del colon. Por otra parte, el calcio puede inhibir la proliferación celular y promover la diferenciación y la apoptosis celular en células colónicas normales y transformadas mediante la activación de los receptores de detección de calcio en las células epiteliales intestinales e iniciar una cascada de eventos intracelulares que activan la proteína quinasa C (PKC) y estimulan la liberación de calcio almacenado intracelular. La activación de PKC y sus eventos en cascada posteriores, podrían redirigir la célula precancerosa del colon en las primeras etapas del proceso neoplásico hacia la vía de diferenciación^{17,42}. Los productos lácteos contienen, de forma natural y como productos fortificados, otros componentes quimiopreventivos potenciales como es la vitamina D. Se ha sugerido que la vitamina D tiene un posible efecto inhibitor del crecimiento⁴³ y antiproliferativo⁴⁴. Sin embargo, ninguno de los estudios de esta revisión ajusta el consumo de productos lácteos según el contenido de vitamina D. En un estudio en ratones, se demostró que una dieta occidentalizada enriquecida con vitamina D y Ca disminuye el riesgo de CCR, en comparación con una dieta occidentalizada no enriquecida⁴⁵. Esto sugiere que la vitamina D y el Ca son fuertes jugadores en la defensa contra el CCR, y que trabajan sinérgicamente para modificar el riesgo⁴⁶, lo que aumenta la importancia de analizarlos juntos en estudios posteriores. El ácido linoleico conjugado (ALC), presente de forma natural en los productos lácteos, podría tener un efecto antimutagénico, antiinflamatorio e inmunomodulador como potenciador de la respuesta inmunitaria^{47,48,49,50}. Otros componentes como el ácido butírico⁴⁷, la esfingomielina⁴⁷, lactoferrina¹⁴ también podrían tener efectos protectores. Bacterias probióticas en productos lácteos fermentados

como el yogurt tendrían una acción directa sobre la mejora de la microbiota intestinal y han demostrado ser eficaces en prevención de la carcinogénesis. Su acción influiría en la modulación de la microbiota intestinal, modulación inmunitaria, reducción de la translocación bacteriana, barrera intestinal mejorada, función antiinflamatoria y antimutagénica^{51,52,53,54}; otro posible mecanismo indirecto en la prevención del CCR es que el consumo de lácteos está asociado a menor riesgo de obesidad⁵⁵, la obesidad es considerado un factor de riesgo para el CCR⁵⁶ (Figura 2).

Una de las fortalezas de esta revisión fue que varios de los estudios incluidos realizaron calibración de regresión en sus resultados como una estrategia de corrección de errores de medición, además de que el tiempo de seguimiento y tamaño de la muestra de los estudios de cohorte fue bastante amplio permitiendo la confiabilidad de los resultados. Una de las limitantes más fuertes de esta revisión fueron los escasos estudios encontrados que evaluaron la ingesta de productos lácteos específicos, lo cual restringe las conclusiones sobre las posibles recomendaciones de tipos de lácteos para la prevención de cáncer colorrectal.

Debido a que no se encontraron estudios actualizados sobre este tema en América Latina, se dificulta el extrapolar estos resultados a nuestras poblaciones; por lo que se sugiere para futuras investigaciones realizar estudios que valoren los posibles determinantes entre la ingesta de productos lácteos y el riesgo de CCR de modo que los resultados se ajusten a nuestra realidad, evaluando los productos lácteos de forma independiente; asimismo debido a la versatilidad de productos lácteos que existen hoy en día, es necesario realizar asociaciones independientes entre las diferentes variables: contenido de grasa, calcio, azúcar, edulcorantes no calóricos, fortificación con vitamina D y contenido de otros macro o micronutrientes, prestando además atención a las nuevas tendencias de lácteos existentes en el mercado.

CONCLUSIONES

Esta revisión respalda los hallazgos previos y sugiere que una mayor ingesta de productos lácteos totales disminuye el riesgo de CCR, requiriendo al menos el consumo de dos productos lácteos al día para alcanzar este efecto protector; los mismos resultados se observaron para el calcio, permaneciendo las inconsistencias con respecto a su procedencia (Ca lácteo, Ca no lácteo, Ca total) la cual otorgaría ese efecto protector, no obstante se podría considerar al calcio como un mediador potencial de esta asociación. Respecto a los productos lácteos específicos las asociaciones con la leche han sido las más consistentes, la leche otorgaría un efecto protector para CCR, sin embargo, no queda del todo claro cuál es el tipo de leche según el contenido de grasa que estaría relacionada con este efecto, puesto que solo uno de los estudios de esta revisión evaluó a la leche según el contenido de grasa, otorgando el efecto protector solo a la leche baja en grasa.

Financiamiento. Esta investigación no recibió ninguna

subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

REFERENCIAS

- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 212-236.
- Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): A population-based study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 790-801.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J cancer.* 2019; 144: 1941-1953.
- Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 1553-1568.
- 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: 394-424.
- Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int J cancer.* 2016; 139: 2436-2446.
- 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: 683-691.
- Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 1688-1694.
- Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59: 366-378.
- Bernstein AM, Song M, Zhang X, Pan A, Wang M, Fuchs CS, et al. Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: analysis by tumor location and modification by time. *PLoS One.* 2015; 10: e0135959.
- Feng YL, Shu L, Zheng PF, Zhang XY, Si CJ, Yu XL, et al. Dietary patterns and colorectal cancer risk: A meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2017; 26: 201-211.
- Bishehsari F, Mahdavinia M, Vacca M, Malekzadeh R, Mariani-Costantini R. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 6055-6072.
- Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): An observational study. *Lancet.* 2003; 361: 1496-1501.
- Tsuda H, Sekine K, Ushida Y, Kuhara T, Takasuka N, Iigo M, et al. Milk and dairy products in cancer prevention: Focus on bovine lactoferrin. *Mutat Res.* 2000; 462: 227-233.
- Dinicolaantonio JJ, Harcombe Z, O'Keefe JH. Problems with the 2015 Dietary Guidelines for Americans. *An Alternative.* *Minn Med.* 2016; 99: 40-43.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. How diet, nutrition and physical activity affect colorectal (bowel) cancer risk. 2017. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/colorectal-cancer>
- Lamprecht SA, Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 952: 73-87.
- Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: A hypothesis. *J Natl Cancer Inst.* 1984; 72: 1323-1325.
- Kampman E, Goldbohm RA, van den Brandt PA, van 't Veer P. Fermented dairy products, calcium, and colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Cancer Res.* 1994; 54: 3186-3190.
- Martinez ME, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Speizer FE, et al. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 1375-1382.
- Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 907-917.
- Jarvinen 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: 1000-1007.
- 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: 755-764.
- Bergsma-Kadijk JA, van 't Veer P, Kampman E, Burema J. Calcium does not protect against colorectal neoplasia. *Epidemiology.* 1996; 7: 590-597.
- Martinez ME, Willett WC. Calcium, vitamin D, and colorectal cancer: A review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7: 163-168.
- Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57: 1-17.
- Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. *Clin Nutr.* 2010; 29: 701-725.
- Urbanska AM, Bhatena J, Martoni C, Prakash S. Estimation of the potential antitumor activity of microencapsulated *Lactobacillus acidophilus* yogurt formulation in the attenuation of tumorigenesis in *Apc(Min/+)* mice. *Dig Dis Sci.* 2009; 54: 264-273.
- Narisawa T, Reddy BS, Weisburger JH. Effect of bile acids and dietary fat on large bowel carcinogenesis in animal models. *Gastroenterol Jpn.* 1978; 13: 206-212.
- Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, et al. Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One.* 2013; 8: e72715.
- Lin J, Zhang SM, Cook NR, Lee I-M, Buring JE. Dietary fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 1011-1022.
- McCullough ML, Robertson AS, Rodriguez C, Jacobs EJ, Chao A, Carolyn J, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes Control.* 2003; 14: 1-12.
- Azzeh FS, Alshammari EM, Alazzeah AY, Jazar AS, Dabbour IR, El-Taani HA, et al. Healthy dietary patterns decrease the risk of colorectal cancer in the Mecca Region, Saudi Arabia: A case-control study. *BMC Public Health.* 2017; 17: 607.
- Barrubés L, Babio N, Mena-Sánchez G, Toledo E, Ramírez-Sabio JB, Estruch R, et al. Dairy product consumption and risk of

- colorectal cancer in an older mediterranean population at high cardiovascular risk. *Int J Cancer*. 2018; 143: 1356-1366.
35. Tantamango-Bartley Y, Knutsen SF, Jaceldo-Siegl K, Fan J, Mashchak A, Fraser GE. Independent associations of dairy and calcium intakes with colorectal cancers in the Adventist Health study-2 cohort. *Public Health Nutr*. 2017; 20: 2577-2586.
36. Vulcan A, Ericson U, Manjer J, Ohlsson B. A colorectal cancer diet quality index is inversely associated with colorectal cancer in the Malmö diet and cancer study. *Eur J Cancer Prev*. 2019; 28: 463-471.
37. El Kinany K, Mint Sidi Deoula M, Hatime Z, Boudouaya HA, Huybrechts I, El Asri A, et al. Consumption of modern and traditional Moroccan dairy products and colorectal cancer risk: A large case control study. *Eur J Nutr*. 2019; 1-11.
38. Nilsson LM, Winkvist A, Esberg A, Jansson JH, Wennberg P, Van Guelpen B, et al. Dairy products and cancer risk in a Northern Sweden population. *Nutr Cancer*. 2019; 12: 1-12.
39. Cho Y, Turner ND, Davidson LA, Chapkin RS, Carroll RJ, Lupton JR. Colon cancer cell apoptosis is induced by combined exposure to the n-3 fatty acid docosahexaenoic acid and butyrate through promoter methylation. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2014; 239: 302-310.
40. Zhang K, Dai H, Liang W, Zhang L, Deng Z. Fermented dairy foods intake and risk of cancer. *Int J Cancer*. 2019; 144: 2099-2108.
41. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 894-900.
42. Pufulete M. Intake of dairy products and risk of colorectal neoplasia. *Nutr Res Rev*. 2008; 21: 56-67.
43. Eelen G, Gysemans C, Verlinden L, Vanoirbeek E, De Clercq P, Van Haver D, et al. Mechanism and potential of the growth-inhibitory actions of vitamin D and ana-logs. *Curr Med Chem*. 2007; 14: 1893-1910.
44. Wang J, Slominski A, Tuckey RC, Janjetovic Z, Kulkarni A, Chen J, et al. 20-hydroxyvitamin D(3) inhibits proliferation of cancer cells with high efficacy while being non-toxic. *Anticancer Res*. 2012; 32: 739-746.
45. Yang K, Lamprecht SA, Shinozaki H, Fan K, Yang W, Newmark HL, et al. Dietary calcium and cholecalciferol modulate cyclin D1 expression, apoptosis, and tumorigenesis in intestine of adenomatous polyposis coli1638N/+ mice. *J Nutr*. 2008; 138: 1658-1663.
46. Harris DM, Go VLW. Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr*. 2004; 134: 3463S-3471S.
47. Parodi PW. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J Nutr*. 1997; 127: 1055-1060.
48. Kritchevsky D. Antimutagenic and some other effects of conjugated linoleic acid. *Br J Nutr* 2000; 83: 459-465.
49. Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Beitz DC. Colonic anti-inflammatory mechanisms of conjugated linoleic acid. *Clin Nutr*. 2002; 21: 451-459.
50. Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Horne WT, Sandridge M, Herfarth HH, Bloomfield R et al. Conjugated linoleic acid modulates immune responses in patients with mild to moderately active Crohn's disease. *Clin Nutr*. 2012; 31: 721-727.
51. Wollowski I, Ji ST, Bakalinsky AT, Neudecker C, Pool-Zobel BL. Bacteria used for the production of yogurt inactivate carcinogens and prevent DNA damage in the colon of rats. *J Nutr* 1999; 129: 77-82.
52. Perdigon G, Vintini E, Alvarez S, Medina M, Medici M. Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1999; 82: 1108-1114.
53. Yu AQ, Li L. The potential role of probiotics in cancer prevention and treatment. *Nutr Cancer* 2016; 68: 535-544.
54. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273.
55. Feeney EL, O'Sullivan A, Nugent AP, McNulty B, Walton J, Flynn A, et al. Patterns of dairy food intake, body composition and markers of metabolic health in Ireland: Results from the National Adult Nutrition Survey. *Nutr Diabetes*. 2017; 7(2): e243.
56. Breau G, Ellis U. Risk factors associated with young-onset colorectal adenomas and cancer: A systematic review and meta-analysis of observational research. *Cancer Control*. 2020; 27: Breau G, Ellis U. Risk Factors Associated With Young-Onset Colorectal Adenomas and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Research. *Cancer Control*. 2020; 27: 1073274820976670.