



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Relación de los factores demográficos e higiénico-dietéticos con la patología hallada en las colonoscopias ambulatorias realizadas en un centro del Servicio Castellano y Leonés de Salud

Relationship of demographic and dietary hygiene factors with the pathology found in outpatient colonoscopies performed in a Castilla y León Health Service center

Begoña Álvarez Cuenllas^{1,3}, Francisco Jorquera Plaza^{1,4}, Rubén Díez Rodríguez¹, Luis Vaquero Ayala¹, Marcos Jiménez Palacios¹, Roberto Riera Hortelano², Marta Fernández Pérez¹, Santiago Vivas Alegre^{1,4}

¹Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León. León. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios. León. ³Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de León. León. ⁴Instituto de Biomedicina. Universidad de León. León

Resumen

Introducción: el cáncer colorrectal (CCR) es un tumor muy frecuente en términos de incidencia y mortalidad. Su patogenia se ha relacionado con diversos factores ambientales y hereditarios.

Objetivos: analizar la asociación de edad, sexo y factores dietéticos con el diagnóstico de adenomas y CCR.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo prospectivo con los pacientes del Área Sanitaria de León que se sometieron a una colonoscopia ambulatoria entre 09/09/2012 y 30/06/2013. Mediante un formulario autoadministrado se recogieron datos sociodemográficos, tóxicos y dietéticos usando un cuestionario alimentario de frecuencia semicuantitativo. Se analizaron las diferencias en el diagnóstico según los datos sociodemográficos e higiénico-dietéticos, con análisis multivariante mediante regresión logística por pasos hacia adelante.

Resultados: se recogieron datos de 1390 pacientes cuya edad media fue de 57 (15) años; de ellos, el 47,8 % eran varones. Se diagnosticaron CCR en el 5 % de los pacientes y pólipos en el 20,4 % (9,4 % de adenomas de alto riesgo [AAR]). El hallazgo de pólipos y AAR fue más frecuente en los varones (26,9 % vs. 14,5 % y 12,6 % vs. 6,3 %, respectivamente [$p < 0,001$]). La edad media fue significativamente superior en los pacientes que presentaban pólipos (56.51 (15.45) vs. 63.22 (12.69) años; $p < 0,001$). En la población que refirió un consumo diario de carnes procesadas se duplicaba la proporción de pólipos detectados (2,9 % vs. 6,7 %; $p = 0,02$). Aquellos pacientes que consumían alcohol diariamente tenían mayor incidencia de pólipos frente al consumo ocasional y los abstemios (32 % vs. 20 % vs. 18,6 %; $p = 0,002$).

Conclusiones: la edad se relacionaba con un mayor riesgo de pólipos, AAR y CCR. Los varones también tenían más riesgo de pólipos y AAR. El consumo de alcohol, carnes rojas y procesadas incrementaba el riesgo de pólipos.

Palabras clave:

Cáncer colorrectal.
Adenomas. Dieta.
Colonoscopia.

Recibido: 22/03/2022 • Aceptado: 19/11/2022

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Este estudio no ha sido financiado por ningún organismo, institución o empresa.

Álvarez Cuenllas B, Jorquera Plaza F, Díez Rodríguez R, Vaquero Ayala L, Jiménez Palacios M, Riera Hortelano R, Fernández Pérez M, Vivas Alegre S. Relación de los factores demográficos e higiénico-dietéticos con la patología hallada en las colonoscopias ambulatorias realizadas en un centro del Servicio Castellano y Leonés de Salud. *Nutr Hosp* 2023;40(1):109-118

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04127>

Correspondencia:

Begoña Álvarez Cuenllas. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León. C/ Altos de Nava, s/n. 24071 León
e-mail: bealvcue@gmail.com

Abstract

Background: colorectal cancer (CRC) is one of the most frequent tumors in terms of incidence and mortality. Several elements, both inherited and environmental, have been related with its pathogenesis.

Aims: to analyze the influence of age, gender and nutritional factors on the diagnosis of colonic polyps and CRC.

Methods: a prospective, descriptive study over outpatients from the Health Area of León who took a colonoscopy between 09/09/2012 and 06/30/2013. Patients were asked to fill a semiquantitative food frequency questionnaire with data such as sociodemographic, toxic and dietetic facts. Differences in diagnosis according to sociodemographic and hygiene-dietetic data were analyzed with a multivariate analysis by forward stepwise logistic regression.

Results: data were collected from 1390 patients. Mean age was 57.88 (15.17) years and 47.8 % were male. CRC was diagnosed in 5 % of colonoscopies, and polyps in 20.4 %, with 9.4 % of them being HRA. Risk of polyps and HRA was higher in males (26.9 % vs 14.5 %) and (12.6 % vs 6.3 %), respectively ($p < 0.001$). Mean age was significantly higher in patients who presented polyps (56.51 (15.45) vs 63.22 (12.69) years; $p < 0.001$). Among the group who reported intake of smoked and salted food, the risk of polyps doubled (2.9 % vs 6.7 %, $p = 0.002$). In relation to alcohol intake we found that subjects with daily alcohol consumption showed a higher incidence of polyps when compared to occasional drinkers and teetotalers (32 % vs 20 % vs 18.6 %, $p = 0.002$).

Conclusions: age correlated with higher risk of polyps, HRA and CRC. Moreover, male gender also was associated with a high risk of polyps and HRA. Alcohol and red and processed meat intake increased polyp risk.

Keywords:

Colorectal neoplasm.
Adenoma. Diet.
Colonoscopy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) representa el tercer tumor más frecuente a nivel mundial, con más de 1,9 millones de casos estimados en el año 2020 (10,2 % del total de tumores), por detrás del cáncer de pulmón y de mama; en términos de mortalidad es la segunda causa de muerte por cáncer (1). En España, considerando los dos sexos en conjunto, es el tumor más frecuente y ocupa el segundo puesto si estratificamos por sexos, por detrás del cáncer de próstata en los hombres y de los tumores de mama en las mujeres. En cuanto a su mortalidad global, se mantiene como segundo tumor responsable del mayor número de muertes en ambos sexos (2). Un estudio realizado en nuestra área sanitaria sitúa su incidencia en el rango medio-alto de lo estimado a nivel nacional (tasas observadas ajustadas a la población europea entre 49,6 y 63,5 por 100.000 habitantes para los hombres y entre 29,6 y 33,8 para las mujeres), con preponderancia en el sexo masculino y un incremento más notorio a partir de los 50 años en ambos sexos. La tendencia observada es creciente en los últimos 15 años a pesar de contar con estrategias eficaces para su prevención y tratamiento (3).

La etiología del CCR es multifactorial. Está demostrado que la edad avanzada y el sexo masculino son factores no modificables que aumentan su riesgo (4). Factores genéticos dentro de los cuales se engloban los síndromes hereditarios, los antecedentes familiares de CCR y los antecedentes personales de pólipos o enfermedad inflamatoria intestinal, también contribuyen a la aparición de esta neoplasia. Se ha estudiado el papel de diversos factores que conciernen al estilo de vida, como el ejercicio físico, el consumo de tabaco y alcohol, y la dieta (dentro de ella, factores de riesgo como las grasas saturadas contenidas en la carne roja, los ahumados, las salazones y sus derivados; y factores protectores como el consumo de fibra, frutas, verduras, calcio, vitamina D y ácido fólico) con resultados discordantes en la literatura publicada (5,6).

En cuanto a los factores alimentarios, solo la ingesta de alcohol en los hombres y el consumo de carne roja procesada se han identificado convincentemente como factores de riesgo de

CCR (7). Otros factores estrechamente vinculados a esta neoplasia son la actividad física como agente protector y la grasa corporal determinada por el índice de masa corporal (IMC), el perímetro de la cintura o la relación cintura-cadera como factores de riesgo (8).

Una hipótesis que puede dar respuesta a la alta incidencia en la que se enmarca nuestra área de referencia son los hábitos dietéticos de nuestra población. El consumo de carnes rojas y embutidos de origen porcino podría influir, al menos parcialmente, en la alta incidencia del CCR en nuestro medio. A pesar de las campañas que promueven hábitos de vida saludables, nuestra comunidad autónoma, hoy en día, sigue siendo la mayor consumidora de estos productos alimentarios según datos avalados por el Informe del Consumo de Alimentos en España (9) que cada año elabora el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA).

Mientras que para otro tipo de tumores sí que se ha estudiado el papel que desarrolla la dieta en su patogénesis (10), este es el primer estudio que valora este aspecto. Además, existen pocos estudios a nivel nacional que analicen este aspecto, partiendo los publicados de datos obtenidos a posteriori tras encuestas de frecuencia de consumo de alimentos (FFQ) de pacientes diagnosticados de CCR comparados con controles sanos, sin documentar en ellos colonoscopias con posibilidad de lesiones precursoras de este tipo de tumor.

Nuestro objetivo fue analizar la asociación de los factores demográficos e higiénico-dietéticos, principalmente el consumo de frutas, verduras y carnes rojas, el alcohol y el tabaco, con el diagnóstico de pólipos colónicos y CCR en los pacientes sometidos a una endoscopia digestiva baja de forma ambulatoria en nuestra área de salud.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo tomando como población de referencia a todo paciente mayor de 14 años que acudía a realizarse su primera colonoscopia ambulatoria en nuestro centro durante el período comprendido entre el 9 de

septiembre de 2012 y el 30 de junio de 2013. Los criterios de exclusión fueron: pacientes en edad pediátrica, pacientes previamente diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pólipos o CCR, pacientes con colonoscopias previas y aquellos que rechazaron cumplimentar el cuestionario o cuyos datos no se recogieron de forma completa.

Se registraron datos de 2763 pacientes, de los cuales se excluyeron para el análisis posterior aquellos que cumplían alguno de los criterios de exclusión anteriormente mencionados y un paciente al que se le diagnosticó un tumor neuroendocrino, por ser su histología de riesgo diferente a la planteada en nuestro estudio (Fig. 1).

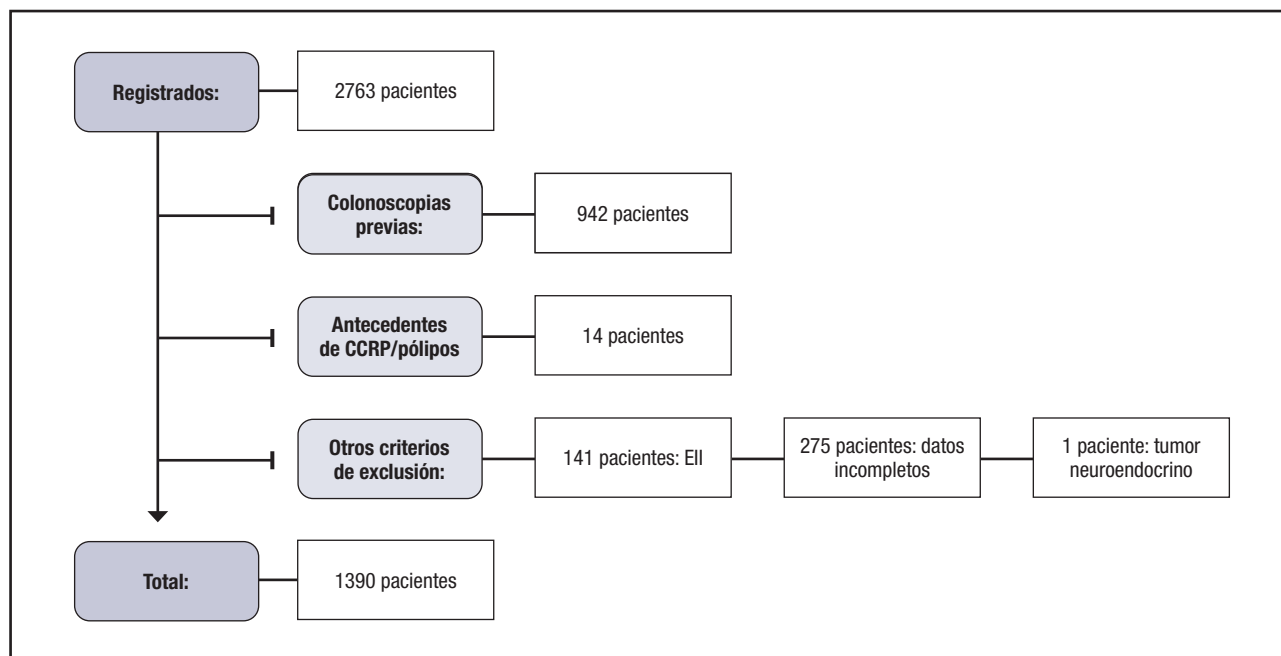


Figura 1.

Diagrama de flujo de los datos para el análisis (EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CCR: cáncer colorrectal).

Previamente a la realización de la colonoscopia, todo paciente era evaluado por personal de enfermería de forma rutinaria en la Unidad de Endoscopias, donde se le proporcionaba el cuestionario que el paciente rellenaba de forma voluntaria y se recogía cumplimentado antes de la endoscopia, para que la patología hallada no pudiera influir en sus respuestas. Este cuestionario recogía los siguientes datos:

- Datos de filiación: edad, sexo, número de historia clínica, domicilio, teléfono de contacto.
- Antecedentes personales y familiares de tumores: localización, relación de parentesco y edad al diagnóstico.
- Fármacos (duración del tratamiento superior a 30 días).
- Hábitos higiénico-dietéticos:
 - Tabaquismo (consumo actual o previo, duración del hábito y cantidad consumida traduciéndose luego a paquetes/año) y consumo de alcohol (con tres posibles respuestas: nunca/ocasional/diario).
 - Consumo regular durante los 12 meses previos a la prueba de frutas, verduras, carnes rojas, embutidos, otros ahumados y salazones con cuantificación mediante escala tipo Likert con las siguientes posibles respuestas:
 - Consumo diario de frutas: ninguna, 1 o 2 piezas al día, 3 o más piezas al día.

- Consumo de verduras: diario, 3 o 4 veces a la semana, 1 o 2 veces a la semana, nunca.
- Consumo de carnes rojas, embutidos, otros ahumados y salazones: diario, 3 o 4 veces a la semana, 1 o 2 veces a la semana, nunca.

No se ha llevado a cabo ningún estudio piloto para validar esta encuesta. En caso de encontrar hallazgos patológicos durante la colonoscopia, las muestras recuperadas se procesaban en formol para ser analizadas por el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro. Se agruparon las colonoscopias patológicas según la presencia de pólipos adenomatosos, AAR y CCR. Se recogieron el número de pólipos, su tamaño, su histología (tubular, túbulo-velloso o vellosa) y la displasia (alto o bajo grado). Se definió como adenoma de alto riesgo (AAR) o adenoma avanzado (11) (*US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*) todo adenoma que cumplía una de las siguientes características: mayor o igual a 10 mm, displasia de alto grado, histología desfavorable (componente vellosa) o más de 3 adenomas menores de 10 mm en la colonoscopia.

Las colonoscopias se realizaron con endoscopios Olympus®, modelo CF-Q165L y CF-H180AL.

El acceso al estudio era voluntario, sin que los participantes recibieran ninguna retribución económica. De igual forma, nuestro equipo no recibió aportación económica ni beca para la realización del trabajo.

En la fecha de recogida de los datos no estaba vigente ningún programa de cribado para el CCR en nuestro centro.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución de acuerdo con la legislación vigente, y se llevó a cabo con respeto a los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se trasladaron a un formulario diseñado en Microsoft Access 2007® y posteriormente se analizaron mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 20.

Se comprobó la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas estudiadas resultaron seguir todas una distribución normal.

Para la comparación de dos variables categóricas se utilizó la prueba del Chi cuadrado. Para la comparación de variables cuantitativas se usaron el test de la t de Student y el análisis ANOVA.

Se realizó un análisis de regresión univariante para observar la influencia de la relación de la dieta, los hábitos tóxicos y los factores demográficos con la presencia de lesiones en la colonoscopia. Posteriormente se realizó un análisis multivariante

mediante regresión logística por pasos hacia delante de aquellos factores relacionados en el análisis anterior.

Los resultados cuantitativos se muestran como medias (desviación estándar) con los correspondientes intervalos de confianza del 95 %. Los resultados categóricos se expresan en forma de recuento absoluto (porcentaje) y *odds ratio*, si procede. Se consideran valores estadísticamente significativos aquellos con $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 1390 pacientes cuya edad media era de 57,88 años (15,17), dentro de los cuales el 47,8 % eran varones ($n = 1321$) y el 52,2 % mujeres ($n = 1442$).

En cuanto a la distribución de la muestra por motivo de petición de la prueba, la causa más frecuente fue la rectorragia en 391 casos (28,1 %), seguida de la presencia de antecedentes familiares en 331 pacientes asintomáticos que se sometían a pruebas de cribado (23,8 %). El resto de los motivos de petición (anemia, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal y otros) representaban de forma individual menos del 10 % de la muestra.

En los 1390 pacientes evaluados, 1036 colonoscopias fueron normales (74,6 %). Se encontró patología en 354 (25,4 %) de las exploraciones: 70 CCR (5 %) y 284 pólipos (20,4 %), dentro de los cuales 131 cumplían los criterios para ser considerados AAR (9,4 %).

Analizando los datos relativos a los hábitos higiénico-dietéticos recogidos en el cuestionario, los porcentajes se distribuyeron como se señala en la tabla I.

Tabla I. Resumen de los datos de la población del estudio

Factor a estudio	Frecuencia (n = 1390)				
	Alcohol	Nunca 707 (50,9 %)	Ocasional 555 (39,9 %)	Diario 128 (9,2 %)	
Tabaco	Fumadores, 285 (20,5 %): < 15 paq/año, 178 (62,46 %) 15-30 paq/año, 83 (29,12 %) > 30 paq/año, 24 (8,42 %)		Exfumadores, 395 (28,4 %)	No fumadores, 710 (51,1 %)	
Fruta	No consumen, 96 (6,9 %)	1-2 piezas/d, 707 (50,9 %)		≥ 3 piezas/d, 587 (42,2 %)	
Verdura	No consumen, 24 (1,7 %)	1-2 veces/sem, 543 (39,1 %)	3-4 veces/sem, 428 (34,7 %)	A diario, 341 (24,5 %)	
Carnes rojas, embutidos, otros ahumados y salazones	No consumen, 470 (33,8 %)	1-2 veces/sem, 688 (49,5 %)	3-4 veces/sem, 181 (13 %)	A diario, 51 (3,7 %)	

Paq: paquetes; d: día; sem: semana.

RELACIÓN DE LA EDAD Y EL SEXO CON LOS DIFERENTES HáBITOS HIGIÉNICO-DIETÉTICOS

La relación entre la edad, el sexo y los hábitos higiénico-dietéticos se representa en la tabla II. Al analizar la relación entre la edad y el consumo tanto de fruta como de verdura se observó

un incremento del consumo de ambos productos a medida que aumenta la edad, que en el caso de la fruta alcanza la significación estadística ($p < 0,001$) mientras que esta circunstancia no se cumple en el caso de la verdura ($p = 0,57$). Relación contrapuesta es la que se dio respecto al consumo de carnes rojas, embutidos y otros ahumados y salazones, donde el consumo era mayor en los más jóvenes de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Respecto al consumo de alcohol y su relación con la edad, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los diferentes grupos elaborados según la frecuencia de su consumo. En cuanto al consumo de tabaco, los pacientes no fumadores eran de mayor edad que los fumadores ($p < 0,001$) y estos últimos, agrupados según su consumo en paquetes/año, mantenían una correlación lineal: a medida que aumenta la edad de los diferentes grupos, aumenta el consumo.

Se analizaron las diferencias en cuanto al consumo de fruta y verdura por sexos. Se observó que las mujeres consumen más piezas de fruta al día de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$); también se documenta un mayor consumo semanal de raciones de verdura ($p = 0,003$). Por el contrario, en el sexo masculino se objetivó un mayor consumo de carnes rojas, embutidos y otros ahumados y salazones ($p < 0,001$), alcohol ($p < 0,001$) y tabaco ($p = 0,016$). A medida que aumentaba el número de paquetes/año, la proporción de varones con respecto a las mujeres también era mayor.

RELACIÓN ENTRE LOS HÁBITOS HIGIÉNICO-DIETÉTICOS, LA EDAD, EL SEXO Y LA PATOLOGÍA ENCONTRADA

La relación entre edad, sexo, hábitos higiénico-dietéticos y patología se muestra en la tabla III. Al analizar el consumo semanal de frutas y verduras y correlacionar estos datos con la

patología no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, al analizar la relación entre el consumo de carnes rojas, embutidos y otros ahumados y salazones y los hallazgos patológicos se observó que en el grupo que refería un consumo diario se duplicaba la probabilidad de encontrar pólipos de forma estadísticamente significativa ($p = 0,02$). No se alcanzó la significación estadística para AAR o CCR.

En cuanto al análisis de los hallazgos patológicos en función del hábito tabáquico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas excepto en el caso del CCR, cuya incidencia se vio aumentada en los no fumadores ($p = 0,003$).

Al analizar las diferencias en cuanto a los hallazgos patológicos en función de la edad, encontramos que tanto los pólipos como los AAR y los casos de CCR se incrementaban a medida que aumentaba la edad del paciente ($p < 0,001$ en los tres casos).

En cuanto al análisis de la patología hallada en función del sexo, se diagnosticaron más pólipos y AAR en los hombres ($p < 0,001$ en ambos casos), no lográndose la significación estadística para el CCR, si bien se mantenía esta tendencia.

Al analizar los hallazgos patológicos en función de la ingesta enólica se observó que los pacientes que consumían alcohol diariamente tenían una mayor incidencia de pólipos frente a los consumidores ocasionales y aquellos que se declaraban abstemios ($p = 0,002$). En el caso del CCR, estos porcentajes se situaban en el 7 %, 2,9 % y 6,4 % para los bebedores a diario, ocasionales y abstemios, respectivamente ($p = 0,01$). No se hallaron diferencias significativas en el caso de los AAR.

Tabla II. Relación de la edad y el sexo con el consumo de fruta, verdura, carnes rojas, embutidos, otros ahumados y salazones, alcohol y tabaco

	No consumen	1-2 piezas/día		≥ 3 piezas/día	valor p
Fruta	48,04 (14,53) años	55,88 (15,93) años		61,90 (12,97) años	$p < 0,001$
	♂ 9,2 % vs. ♀ 4,8 %	♂ 53,7 % vs. ♀ 48,3 %		♂ 37,1 % vs. ♀ 46,9 %	$p < 0,001$
Verdura	No consumen	1-2 veces/sem	3-4 veces/sem	A diario	valor p
	56,31 (17,71) años	57,24 (15,83) años	58,44 (15,24) años	58,21 (13,75) años	$p = 0,57$
	♂ 1,8 % vs. ♀ 1,5 %	♂ 43,8 % vs. ♀ 34,9 %	♂ 33,2 % vs. ♀ 36 %	♂ 21,2 % vs. ♀ 27,6 %	$p = 0,003$
Carnes rojas, embutidos, otros ahumados y salazones	No consumen	1-2 veces/sem	3-4 veces/sem	A diario	valor p
	61,39 (15,60) años	57,83 (14,71) años	53,95 (14,45) años	53,63 (13,32) años	$p < 0,001$
	♂ 30,4 % vs. ♀ 37 %	♂ 48,3 % vs. ♀ 50,6 %	♂ 16,7 % vs. ♀ 9,7 %	♂ 4,7 % vs. ♀ 2,8 %	$p < 0,001$
Alcohol	Abstemios	Ocasional		A diario	valor p
	60,34 (15,36) años	53,49 (14,30) años		63,27 (12,87) años	$p < 0,001$
	♂ 34,1 % vs. ♀ 66,3 %	♂ 50,4 % vs. ♀ 30,2 %		♂ 15,5 % vs. ♀ 3,4 %	$p < 0,001$
Tabaco	No fumadores	Fumadores			valor p
	60,03 (15,11) años	< 15 paq/año, 45,11 (10,54) años 15-30 paq/año, 55,37 (15,25) años > 30 paq/año, 62,50 (9,90) años			$p < 0,001$
	♂ 77,9 % vs. ♀ 81 %	< 15 paq/año: ♂ 12 % vs. ♀ 13,5 % 15-30 paq/año: ♂ 7,8 % vs. ♀ 4,3 % > 30 paq/año: ♂ 2,3 % vs. ♀ 1,2 %			$p = 0,016$

paq: paquetes; sem: semana.

Tabla III. Diferencias observadas entre la patología hallada en función de los hábitos higiénico-dietéticos, la edad y el sexo

Factor		Pólipos	Adenomas de alto riesgo (AAR)	CCR
Fruta	No consumen	7,3 % vs. 5,3 %	7,1 % vs. 4,6 %	7 % vs. 4,3 %
	1-2 piezas/d	50,2 % vs. 53,3 %	50,8 % vs. 51,5 %	50,7 % vs. 54,3 %
	≥ 3 piezas/d	42,5 % vs. 41,2 %	42,1 % vs. 43,8 %	42,3 % vs. 41,4 %
		p = 0,38	p = 0,56	p = 0,63
Verdura	No consumen	1,5 % vs. 2,1 %	1,6 % vs. 2,3 %	1,7 % vs. 1,4 %
	1-2 veces/sem	39,6 % vs. 37,3 %	39 % vs. 40,8 %	39,5 % vs. 32,9 %
	3-4 veces/sem	34,8 % vs. 34,2 %	34,8 % vs. 33,1 %	34,3 % vs. 41,4 %
	A diario	24,1 % vs. 26,4 %	24,6 % vs. 23,8 %	24,5 % vs. 24,3 %
		p = 0,73	p = 0,9	p = 0,63
Carnes rojas, embutidos, otros ahumados y salazones	No consumen	33,5 % vs. 34,9 %	33 % vs. 41,5 %	33,6 % vs. 37,1 %
	1-2 veces/sem	50,2 % vs. 46,8 %	50,2 % vs. 42,3 %	49,2 % vs. 55,7 %
	3-4 veces/sem	13,4 % vs. 11,6 %	13,3 % vs. 10,8 %	13,3 % vs. 7,1 %
	A diario	2,9 % vs. 6,7 %	3,5 % vs. 5,4 %	3,9 % vs. 0, %
		p = 0,02	p = 0,13	p = 0,14
Comparativa: % exploración normal vs. % exploración patológica				
Tabaco	Fumador vs. no fumador	21,4 % vs. 20,2 %	7,4 % vs. 9,9 %	1,8 % vs. 5,9 %
		p = 0,68	p = 0,21	p = 0,003
Alcohol	Diario vs. ocasional vs. abstemio	32 % vs. 20 % vs. 18,6 %	13,3 % vs. 8,7 % vs. 9,2 %	7 % vs. 2,9 % vs. 6,4 %
		p = 0,002	p = 0,26	p = 0,01
Edad		56,51 (15,45) vs. 63,22 (12,69) años	56,96 (15,19) vs. 66,76 (11,78) años	57,15 (14,98) vs. 71,61 (11,74) años
		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Sexo		♂ 26,9 % vs. ♀ 14,5 %	♂ 12,6 % vs. ♀ 6,3 %	♂ 6 % vs. ♀ 4,1 %
		p < 0,001	p < 0,001	p = 0,112

d: día; sem: semana.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis univariante (Tabla IV) se observó que la detección de pólipos se asociaba con la edad, el sexo, el consumo de carnes rojas, embutidos y otros ahumados y salazones, y el consumo de alcohol. Tras realizar el análisis multivariante mediante regresión logística, se comprobó que todas estas variables estaban asociadas de forma independiente.

En el análisis univariante se observó que la detección de AAR se asociaba con la edad y el sexo, estando ambas variables asociadas de forma independiente tras realizar el análisis multivariante mediante regresión logística. La única variable asociada de forma independiente al CCR fue la edad.

DISCUSIÓN

La relación entre la edad, el sexo, los diferentes factores higiénico-dietéticos y la patología encontrada en la colonoscopia se

pone de manifiesto en este estudio realizado sobre una muestra amplia de pacientes pertenecientes a nuestra área sanitaria. En él se demuestra que existe una asociación estadísticamente significativa entre el consumo diario de carnes rojas, embutidos y otros ahumados y salazones, y la presencia de adenomas. El consumo diario de alcohol frente a su consumo esporádico o nulo también se ha mostrado relacionado con una mayor detección de adenomas. Otros hallazgos consistentes con la literatura publicada son el sexo masculino y la edad avanzada como factores de riesgo de patología a este nivel.

Múltiples estudios poblacionales han analizado la relación entre diversos factores higiénico-dietéticos y el riesgo de desarrollar adenomas y CCR, dentro de los cuales destacamos tres para comparar nuestros resultados: el EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) (5), que es un estudio prospectivo, multicéntrico, llevado a cabo en varios países europeos, que reclutó desde 1992 hasta 1998 a más de medio millón de personas seguidas, al menos, durante 10 años. El NHS (Nurses Health Study) es un estudio prospectivo con reclutamiento desde

Tabla IV. Análisis multivariante mediante regresión logística de las variables relacionadas con pólipos, adenomas de alto riesgo y CCR en el análisis univariante

Patología	Variable	OR	OR inf IC 95 %	OR sup IC 95 %	Valor p
Pólipos	Sexo*	0,52	0,42	0,65	< 0,001
	Edad	1,03	1,02	1,04	< 0,001
	<i>Alcohol:</i>				
	Ocasional	0,67	0,49	0,92	0,014
	Abstemios	0,69	0,50	0,95	0,024
	<i>Carnes rojas:</i>				
	Diario	1,72	1,01	2,93	0,045
AAR	Sexo	0,48	0,36	0,63	< 0,001
	Edad	1,04	1,03	1,05	< 0,001
CCR	Edad	1,06	1,04	1,08	< 0,001

*Tomando como referencia el sexo femenino. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

1976 hasta 1998, llevado a cabo solo en mujeres, donde 34.467 se habían sometido a colonoscopia o rectosigmoidoscopia. Por último, el estudio HPFS (Health Professionals Follow-up Study) que comenzó en 1986, reclutó profesionales relacionados con la medicina, varones, para completar el estudio NHS, y del que surgen publicaciones conjuntas (6).

La fibra es un material vegetal heterogéneo compuesto por celulosa, hemicelulosa y pectina que reduce el tiempo de tránsito fecal, diluye y arrastra carcinógenos y mantiene la integridad celular del epitelio colorrectal (12). Múltiples estudios han analizado el efecto de la fibra sobre la incidencia del CCR. Aunque inicialmente parecían apoyar su efecto protector, posteriores estudios y metaanálisis de los previos han arrojado resultados contradictorios o evidencias débiles. Los datos de la cohorte del estudio EPIC apuntan a que hay una evidencia débil de la relación entre la ingesta de frutas y verduras y el CCR, y solo la fibra de origen cereal se asoció inversamente de forma significativa con el riesgo de CCR (5). Más recientemente, la publicación conjunta de los estudios NHS y HPFS (6), que engloba datos de 82.391 individuos con 3178 casos de CCR recogidos, no encuentra asociación entre la ingesta total de fibra en la dieta y el riesgo de CCR, tras un análisis multivariante, ni en hombres (HR: 0,90; IC 95 %: 0,67 a 1,21; p = 0,47) ni en mujeres (HR: 1,17; IC 95 %: 0,92 a 1,48; p = 0,55). Estos datos son acordes con lo que hemos obtenido en nuestro estudio.

El consumo de fibra por parte de la población española es insuficiente según lo recomendado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). La fuente mayoritaria de fibra que consume la población española proviene de forma combinada de frutas y verduras, seguidas de cereales y legumbres, con porcentajes del 40,77 %, 39,13 % y 9,28 %, respectivamente (13). La mayor evidencia protectora del consumo de fibra en el CCR se relaciona directamente con la ingesta de cereal integral y su efecto es más patente en la protección del cáncer localizado en recto y colon distal (14).

La carne roja puede estar directamente relacionada con la incidencia de CCR. Cocinar la carne a altas temperaturas conduce

a la formación de aminas heterocíclicas con capacidad mutacional y carcinogénica al interaccionar la creatinina muscular con los aminoácidos y formarse compuestos nitrogenados. Las carnes a la parrilla, asadas o fritas también pueden inducir estos cambios. El grupo hemo de la carne promueve la formación de compuestos nitrogenados (15). El hierro contenido en el grupo hemo se ha asociado al desarrollo de pólipos colónicos, adenomas y CCR. En base a los datos de un estudio (16), la OMS emitió un comunicado respecto al consumo de carne roja y procesada y el riesgo de CCR.

Las publicaciones surgidas tras el análisis conjunto de los estudios NHS y HPFS vinculan una mayor asociación de estos alimentos al CCR (para una ración diaria, HR: 1,15, IC 95 %: 1,01-1,32; p = 0,03), con mayor frecuencia localizado en el colon distal (para una ración diaria, HR: 1,36; IC 95 %: 1,09-1,69; p = 0,006) (17). En la misma dirección apunta la última revisión sistemática de todos los estudios publicados y englobados en la cohorte EPIC (18), que encuentra un mayor riesgo de CCR en los pacientes que consumen carnes rojas y procesadas a razón de una HR de 1,55, IC 95 %: 1,19-2,02, por cada aumento de 100 g. En este mismo estudio informaban del posible efecto protector del consumo de pescado y yogures frente a la leche como posible factor causante.

En nuestro caso hemos encontrado que el riesgo de pólipos adenomatosos se duplicaba en los pacientes que referían un consumo diario de estos productos, no pudiendo alcanzarse la significación estadística para el hallazgo de AAR y CCR en probable relación con el menor número de casos registrados.

Comparando nuestros datos con otros estudios de casos y controles realizados sobre una población española, destacamos tres publicaciones relevantes. M Banqué y cols. (19) llevaron a cabo un estudio unicéntrico en Barcelona, recogiendo 245 pacientes diagnosticados de CCR y emparejando por edad y sexo a cada uno de ellos con dos pacientes ingresados en esas fechas por otros motivos, sin poseer colonoscopia de estos controles. El consumo de verduras se asoció como fac-

tor protector del CCR, principalmente debido a los vegetales verdes, con una OR estimada de 0,41 (IC 95 %: 0,27 a 0,62) ($p < 0,01$), al igual que un mayor consumo de pescados y mariscos (OR: 0,56; IC 95 %: 0,39-0,80) ($p < 0,01$), fundamentalmente a expensas del pescado azul ($p = 0,05$). El consumo de carne roja se asoció a mayor riesgo de CCR (OR, tercer tercil: 2,15, IC 95 %: 1,22-3,80, y OR, segundo tercil: 1,79, IC 95 %: 1,02-3,12). Sin embargo, no encontraron asociación entre el CCR y el consumo de fruta en este estudio.

El estudio MCC-Spain (20) es un estudio de casos y controles realizado en 23 hospitales localizados en 12 provincias españolas. Este estudio presenta datos dietéticos de 1629 pacientes con CCR tras excluir a aquellos que no rellenaron el cuestionario de consumo de alimentos y a quienes lo realizaron tras el diagnóstico del tumor de los 2140 casos de CCR recogidos inicialmente; los comparan con 3950 controles poblacionales sin endoscopia documentada.

En este estudio, la edad, el sexo masculino, el tabaco, la ingesta de alcohol, el índice de masa corporal (IMC) y una mayor ingesta energética en función de las kcal/día reportadas se documentaron especialmente en los pacientes con CCR ($p \leq 0,001$ para todos los ítems) frente a los controles.

En cuanto al patrón dietético, no se demostró un claro efecto protector de la dieta mediterránea de forma estadísticamente significativa en este tipo de tumor, aunque la dieta occidental se determinó asociada a un mayor riesgo (OR_{Q4 vs Q1}: 1,50, IC 95 %: 1,20 a 1,87) sin diferencias en cuanto al sexo de los pacientes. Suponiéndole una relación causal a este tipo de dieta, las estimaciones de los autores indican que se podrían haber evitado entre 1/4 y 1/5 de los casos de CCR si todos los pacientes se hubieran encontrado en la categoría más baja de adhesión a las dietas occidentales y en la categoría más alta de los patrones dietéticos mediterráneos, respectivamente.

Concluyen que el consumo de frutas, verduras, legumbres, aceite de oliva, nueces y pescado, y evitar la carne roja y procesada, los granos refinados, los dulces, las bebidas calóricas, los zumos, los alimentos precocinados y las salsas, ayudaría a disminuir el riesgo de CCR.

Por último, Alegría-Lertxundi y cols. (21) publican más recientemente un estudio que recluta 308 pacientes diagnosticados de CCR en tres hospitales del País Vasco y los empareja por edad y sexo con 308 controles procedentes del cribado poblacional que tenían un resultado positivo para la prueba inmunológica de sangre oculta en heces pero con colonoscopia normal.

Los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles en cuanto al consumo de tabaco (actual y pasado) y el estado de sobrepeso/obesidad ($p < 0,01$). Ambos factores determinaban un mayor riesgo de CCR.

En lo referente a los componentes dietéticos, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos para la mayoría de los grupos de alimentos, a excepción de un mayor consumo de huevos ($20,8 \pm 12,7$ g/d vs. $18,7 \pm 11,5$ g/d, $p = 0,038$) y una menor ingesta de cereales integrales ($14,4 \pm 19,9$ g/d vs. $18,8 \pm 23,4$ g/d; $p = 0,012$) en los casos que

en los controles. Sin embargo, las OR ajustadas para riesgo de CCR por terciles aumentaron ante una mayor ingesta de carnes rojas y procesadas, huevos, leche y otros derivados lácteos, mientras que protegían frente al CCR los alimentos ricos en fibra y los frutos secos.

Ajustando otros factores de confusión, solo se mostró una asociación directa con un mayor riesgo de CCR en la leche y otros lácteos, particularmente los quesos grasos (OR: tercil tercero vs. tercil primero de 1,87, IC 95 %: 1,11 a 3,16), y un efecto protector frente al CCR en los alimentos ricos en fibra, especialmente los cereales integrales (OR: tercil tercero vs. tercil primero de 0,62, IC 95 %: 0,39 a 0,98) y el pescado azul (OR: tercil tercero vs. tercil primero de 0,53, IC 95 %: 0,27 a 0,99).

Nuestro estudio no logra alcanzar la significación estadística para correlacionar el CCR con los factores dietéticos estudiados, en probable relación con el pequeño número de casos diagnosticados dentro del estudio. Otra explicación podría ser la encuesta empleada, donde los ítems recogidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos son escasos.

Mientras que el mecanismo de la carcinogénesis en relación con la ingesta de alcohol es aún desconocido, se sabe que el tabaco contiene una gama de componentes carcinogénicos, incluyendo hidrocarburos polinucleares aromáticos, aminas heterocíclicas, nitrosaminas y aminas aromáticas que pueden alcanzar la mucosa colónica a través de la circulación sistémica o por la ingesta directa, contribuyendo a un mayor riesgo de desarrollar CCR (22).

En la revisión sistemática de los estudios publicados sobre la cohorte EPIC antes mencionada (18) se determinó que el consumo de alcohol era un factor de riesgo para el CCR y que este riesgo era mayor para el consumo de cerveza frente al consumo de vino. En la cohorte conjunta de los estudios NHS y HPFS (23) se demuestra un mayor riesgo de CCR asociado al consumo de alcohol, que puede atenuarse con la prescripción de suplementos de ácido fólico.

En nuestro estudio, la tasa de detección de adenomas se ve incrementada en aquellos pacientes que refieren un consumo diario de alcohol frente a los abstemios o bebedores ocasionales. Los datos para la detección de CCR son confusos, no pudiendo corroborarse que esta tendencia siga presente en este subgrupo de pacientes. Un estudio australiano (24), realizado sobre una población con pólipos adenomatosos mayores de un centímetro, también vincula el consumo de alcohol con estas lesiones precursoras del CCR.

Respecto al tabaco, no hemos podido demostrar que exista una vinculación con el diagnóstico de pólipos adenomatosos, adenomas de alto riesgo o CCR en nuestro estudio. La evidencia disponible en la literatura encuentra un mayor riesgo de CCR en función del número de cigarrillos consumidos (incremento del 38 % del riesgo para más de 40 cigarrillos/día), la tasa de paquetes/año (incremento del 51 % del riesgo para más de 60 paquetes/año), la duración (incremento del 20 % del riesgo para más de 40 años con el hábito) y la fecha del inicio del hábito (disminución de un 4 % del riesgo para una

demora de 10 años en su inicio), y parece que sigue aumentando a pesar del abandono del hábito. Esta asociación es más evidente para el cáncer rectal frente a otras localizaciones (25).

Está bien establecido que la probabilidad de encontrar adenomas y CCR aumenta a medida que aumenta la edad tal y como hemos evidenciado en nuestro estudio. Strul y cols. (26) realizaron un estudio en pacientes asintomáticos donde encontraron prevalencias de adenomas, AAR y CCR del 21,3 %, 6,7 % y 1,2 %, respectivamente, en pacientes de entre 50 y 75 años, incrementándose estas cifras hasta un 28,6 %, 14,3 % y 2,6 % en los mayores de 80 años. Sin embargo, en la población con edades comprendidas entre los 40 y 49 años la prevalencia de los adenomas disminuía hasta el 8,7 %, con un 1,1 % de AAR, sin haber diagnosticado ningún caso de CCR en este subgrupo del estudio.

Como principales limitaciones, dado que la población de referencia del estudio eran pacientes que acudían a una unidad de endoscopias, la heterogeneidad de las indicaciones de la misma (síntomas digestivos, antecedentes familiares de CCR) puede influir en los resultados encontrados en la colonoscopia. Además, es un estudio que se ha realizado con pacientes de un único centro lo cual no hace generalizable los resultados a otras poblaciones con distintos comportamientos dietéticos y diferentes prevalencias de CCR y adenomas.

Otras limitaciones conciernen a la elaboración de la encuesta ya que en nuestro cuestionario hemos incluido en el mismo grupo de alimentos a las carnes rojas, embutidos y otros ahumados y salazones. El papel de la fibra queda limitado por el consumo de frutas y verduras y no se han tenido en cuenta otros grupos de alimentos como cereales integrales, lácteos, pescado, etc., vinculados con un efecto protector o causante en relación con el CCR en otros estudios.

Pueden existir sesgos de selección por el nivel cultural (alfabetización), la edad avanzada y los hábitos de los pacientes a la hora de cumplimentar el cuestionario. El paciente siempre acude acompañado a la realización de la prueba por el empleo de la sedación y, por tanto, cumplimenta supervisado el cuestionario para subsanar esos posibles sesgos. La encuesta que hemos llevado a cabo carece de validación a nivel de la población española.

A pesar de las limitaciones expuestas, este es el primer estudio que pone de manifiesto el posible papel del consumo de carnes rojas, embutidos, otros ahumados y salazones en nuestra población como factor de riesgo para adenomas. Sería interesante ampliar con cuestionarios dietéticos validados y recoger un mayor número de casos de AAR y CCR para explorar su posible vinculación en trabajos futuros.

Como conclusiones de este estudio podemos decir que un consumo diario tanto de alcohol como de carnes rojas, embutidos, otros ahumados y salazones se relaciona con una mayor probabilidad de detectar adenomas colónicos. La edad y el sexo masculino también son factores de riesgo para la detección de adenomas y AAR. Sin embargo, solo la edad se ha revelado como una variable con valor predictivo independiente para el CCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2020.
3. Martín Sánchez V, Muínelo Voces MI, Jorquera Plaza F, Molina De La Torre AJ, De Abajo Olea S, Tamames Gómez S, et al. Municipal distribution and trends in the incidence of colorectal cancer in the health area of Leon (1994-2008)]. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35(5):299-308. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.01.004
4. Álvarez-Cuenillas B, Díez-Rodríguez R, Vaquero L, Pisabarras C, Aparicio M, Rodríguez-Martín L, et al. Descriptive analysis of endoscopic findings in patients with a family history of colorectal cancer. *Rev Gastroenterol Mex* 2015;80(3):192-7. DOI: 10.1016/j.rgmx.2015.03.002
5. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2014;100S1:394-8. DOI: 10.3945/ajcn.113.071357
6. He X, Wu K, Zhang X, Nishihara R, Cao Y, Fuchs CS, et al. Dietary intake of fiber, whole grains and risk of colorectal cancer: an updated analysis according to food sources, tumor location and molecular subtypes in two large US cohorts. *Int J Cancer* 2019;145(11):3040-51. DOI: 10.1002/ijc.32382
7. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. Disponible en: dietandcancerreport.org.
8. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. Available from: dietandcancerreport.org
9. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Informe del Consumo de Alimentación en España 2021. Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación [Consultado 5 Oct 2022]. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/en/alimentacion/temas/consumo-tendencias/informe-consumo-alimentario-2021-baja-res_tcm38-624017.pdf.
10. Sánchez-Díez A, Hernández-Mejía R, Cueto-Espinar A. Study of the relation between diet and gastric cancer in a rural area of the Province of León, Spain. *Eur J Epidemiol* 1992;8(2):233-7. DOI: 10.1007/BF00144806
11. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dornitz JA, Kaltenbach T, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: A consensus update by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2020;158(4):1131-53. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.026
12. Sanchez Almaraz R, Martin Fuentes M, Palma Milla S, Lopez Plaza B, Bermejo Lopez LM, Gómez Candela C. Fiber-type indication among different pathologies. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2372-83. DOI: 10.3305/nh.2015.31.6.9023
13. González-Rodríguez LG, Perea JM, Aranceta-Bartrina J, Gil A, González-Gross M, Serra Majem L, et al. Intake and dietary food sources of fibre in Spain: Differences with regard to the prevalence of excess body weight and abdominal obesity in adults of the ANIBES Study. *Nutrients* 2017;9(4):326. DOI: 10.3390/nu9040326
14. Hullings AG, Sinha R, Liao LM, Freedman ND, Graubard BI, Lofffield E. Whole grain and dietary fiber intake and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Am J Clin Nutr* 2020;112(3):603-12. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa161
15. Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res* 2003;63(10):2358-60.
16. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1599-600. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00444-117
17. Bernstein AM, Song M, Zhang X, Pan A, Wang M, Fuchs CS, et al. Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: Analysis by tumor location and modification by time. *PLoS One* 2015;10(8):e0135959. DOI: 10.1371/journal.pone.0135959
18. Ubago-Guisado E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, Petrova D, Molina-Montes E, Amiano P, et al. Evidence update on the relationship between diet and the most common cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: A systematic Review. *Nutrients* 2021;13(10):3582. DOI: 10.3390/nu13103582

19. Banqué M, Raidó B, Masuet C, Ramon JM. Food groups and nutrient intake and risk of colorectal cancer: a hospital-based case-control study in Spain. *Nutr Cancer* 2012;64(3):386-92. DOI: 10.1080/01635581.2012.657334
20. Castelló A, Amiano P, Fernández de Larrea N, Martín V, Alonso MH, Castaño-Vinyals G, et al. Low adherence to the western and high adherence to the mediterranean dietary patterns could prevent colorectal cancer. *Eur J Nutr* 2019;58(4):1495-505. DOI: 10.1007/s00394-018-1674-5
21. Alegria-Lertxundi I, Aguirre C, Bujanda L, Fernández FJ, Polo F, Ordovás JM, et al. Food groups, diet quality and colorectal cancer risk in the Basque Country. *World J Gastroenterol* 2020;26(28):4108-25. DOI: 10.3748/wjg.v26.i28.4108
22. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134(2):388-95. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.007
23. Nan H, Lee JE, Rimm EB, Fuchs CS, Giovannucci EF, Cho E. Prospective study of alcohol consumption and the risk of colorectal cancer before and after folic acid fortification in the United States. *Ann Epidemiol* 2013;23(9):558-63. DOI: 10.1016/j.annepidem.2013.04.011
24. Kune GA, Kune S, Read A, MacGowan K, Penfold C, Watson LF. Colorectal polyps, diet, alcohol, and family history of colorectal cancer: a case control study. *Nutr Cancer* 1991;16(1):25-30. DOI: 10.1080/01635589109514137
25. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124(10):2406-15. DOI: 10.1002/ijc.24191
26. Strul H, Kariv R, Leshno M, Halak A, Jakubowicz M, Santo M, et al. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):255-62. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00430.x