



Revista de la Facultad de Medicina

ISSN: 2357-3848

revista_fmbog@unal.edu.co

Universidad Nacional de Colombia
Colombia

Jurado-Penagos, Angie; García-Perdomo, Herney Andrés
Efectividad de los micronutrientes en la prevención del cáncer de próstata
Revista de la Facultad de Medicina, vol. 62, núm. 1 , 2014, pp. 65-72
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=576363532009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v62n3sup.44209>.

Efectividad de los micronutrientes en la prevención del cáncer de próstata

*Effectiveness of micronutrients on prostate cancer prevention*Angie Jurado-Penagos¹ • Herney Andrés García-Perdomo¹

Recibido: 30/06/2014 Aceptado: 22/08/2014

¹ Facultad de Salud. Departamento de Urología. Universidad del Valle. Cali, Colombia.Correspondencia: Herney Andrés García-Perdomo. Dirección: Calle 4B No. 36-00. Cali, Colombia. Teléfono: +57 321 2195102. Correo electrónico: herney.garcia@correounivalle.edu.co.

| Resumen |

A lo largo de los años, se han estudiado epidemiológicamente los efectos de diferentes micronutrientes en la prevención del cáncer de próstata. Los estudios sugieren que los hábitos en la dieta y los procesos inflamatorios son factores de riesgo para esta enfermedad. Los mecanismos en los que se sustenta la protección de estas sustancias han sido descritos experimentalmente in vitro y en ratas, demostrando su actuación como antioxidantes, potenciadores de reparación celular y de inhibición de crecimiento celular evitando así, la formación de tumores en la próstata.

Existen estudios de observación e intervención en humanos en riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Ellos recibieron micronutrientes específicos y evaluaron sus hábitos de ingesta. Sin embargo, los hallazgos han sido inconsistentes en determinar el impacto en la prevención de la enfermedad. Esto demuestra que se requieren estudios con una metodología más adecuada para establecer una intervención efectiva en las poblaciones en riesgo. En esta revisión, se describen los hallazgos más importantes descritos en la literatura hasta el momento, así como sus limitaciones.

Palabras clave: Cáncer de Próstata, Micronutrientes; Antioxidantes; Selenio; Tocoferoles; Ácido Ascórbico (DeCS).

Jurado-Penagos A, García-Perdomo HA. Efectividad de los micronutrientes en la prevención del cáncer de próstata. Rev Fac Med. 2014; 62 Supl 1:S65-72. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v62n3sup.44209>.

Summary

Throughout the years, the effects of various micronutrients in the prevention of prostate cancer have been epidemiologically

studied. They suggest that dietary habits and inflammatory processes are risk factors for this condition. Some mechanisms have been experimentally described in vitro and in rats, demonstrating its role as antioxidant, enhancing cell repair and cell growth inhibition thus preventing the formation of tumors in the prostate.

There are observational and interventional studies in humans at risk for developing prostate cancer. They received specific micronutrient and were assessed for their intake habits, but their findings were inconsistent in determining the impact on the prevention of disease. This shows that more studies are needed with an appropriate methodology for establishing an effective intervention in populations at risk. This review reports the most important findings in the literature so far, along with their limitations.

Keywords: Prostatic Neoplasms; Micronutrients; Antioxidants; Selenium; Tocopherols; Ascorbic Acid (MeSH).

Jurado-Penagos A, García-Perdomo HA. Effectiveness of micronutrients on prostate cancer prevention. Rev Fac Med. 2014; 62 Supl 1:S65-72. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v62n3sup.44209>.

Introducción

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en el mundo occidental (1), encontrado de forma latente en el 50% de las biopsias de próstata de hombres mayores de 50 años (2,3). A pesar de este hecho, comparado con otros tipos de cáncer, aún falta claridad sobre los factores determinantes en su etiología (4).

Debido a la reducción notable de la prevalencia de esta patología en los países asiáticos, comparado con Estados Unidos y Europa, se planteó que definitivamente existían factores genéticos involucrados en su etiología (5,6). Más adelante, se observó que si una persona se desplazaba de una región a otra, presentaba un cambio en el riesgo de la enfermedad (7,8). Por esto se sugirió que, más allá de la edad, la raza negra y el antecedente familiar de cáncer de próstata (9-13), se podrían incluir, como factores de riesgo, los hábitos y estilos de vida de los países occidentales, convirtiéndose en objeto de estudio (2,14).

En cuanto a factores dietarios, se ha encontrado que el cáncer, de manera global, está relacionado con una alta ingesta de grasas (15, 16) y carnes rojas muy asadas, cuya oxidación metabólica promueve lesión carcinogénica a nivel del Ácido Dextrorribonucleico (ADN) en la glándula prostática (17-19). Adicionalmente se ha encontrado relación con la baja ingesta de frutas y verduras (20).

Por otro lado, De Marzo y cols., describieron la relación entre procesos inflamatorios recurrentes o persistentes con el evento de carcinoma prostático. Se dice que los microbicidas producidos por las células inflamatorias locales, pueden causar daño celular o genómico de la próstata (22,24). Adicionalmente, se ha estudiado la influencia de agentes antioxidantes que pudieran contrarrestar o reparar este daño celular causado por los oxidantes inflamatorios y carcinógenos dietarios activados (25-27), con el fin de plantear una intervención preventiva ante una patología que promete aumentar el número de muertes de hombres en pocos años (28,29).

Dado lo anterior, es importante conocer la evidencia hallada hasta el momento con respecto al cambio en los hábitos dietarios como medida protectora contra el cáncer de próstata, añadiendo en la dieta nutrientes con efecto reparador a nivel celular. En esta revisión clínica se recopilan algunos estudios que comparan la suplementación de micronutrientes en la dieta usados como antioxidantes, así como el impacto de esta medida en la reducción del riesgo de padecer la enfermedad en los hombres adultos, con el objetivo de esclarecer si hay o no una relación positiva en este tipo de intervención hasta el momento.

El objetivo primario de la presente revisión fue determinar la efectividad de los micronutrientes en la reducción del riesgo de cáncer de próstata. Como objetivo secundario se planteó conocer los mecanismos de acción de los micronutrientes estudiados en la prevención del cáncer de próstata.

Materiales y métodos

Se realizó búsqueda sistemática a través de The Cochrane Library, PUBMED y LILACS, con las palabras clave

“micronutrientes y cáncer de próstata”, “antioxidantes y cáncer de próstata”, “prevención primaria” y “cáncer de próstata” en inglés y español.

Criterios de selección

Se seleccionaron los artículos publicados entre enero 1 de 2010 a julio de 2014, cuyo modelo de estudio fuera meta-análisis o revisión sistemática. En el caso que no estuviera incluido algún micronutriente en estos estudios, se buscaron estudios experimentales sobre éste micronutriente en particular, se seleccionaron y se analizaron críticamente con los lineamientos CASP (Critical Appraisal Skills Programme). De acuerdo con los estudios encontrados, se describe a continuación los diferentes micronutrientes junto a su riesgo o protección de cáncer de próstata.

Radicales libres de oxígeno

Los radicales libres y las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno son resultantes del metabolismo celular, reaccionan con proteínas vulnerables en la membrana plasmática, ADN, membrana nuclear y en el citoplasma. Si una adecuada depuración de estos metabolitos no se lleva a cabo, o si una sobreproducción de los mismos supera la capacidad de “limpieza” desde la célula, el acúmulo de estos daños, finalmente conlleva a cambios genómicos, alterando proteínas que controlan la proliferación celular. Malins y cols., así como Malins y cols., demostraron que existe relación directa entre el daño del ADN inducido por el radical Hidroxilo (OH⁻) y el desarrollo del CA de próstata, con una sensibilidad y especificidad de casi 100%. Los antioxidantes estudiados en relación con el cáncer de próstata, tienen la capacidad de prevenir la peroxidación lipídica, inducir diferenciación celular y apoptosis, neutralizar los radicales libres y actuar sinérgicamente con otros micronutrientes. A continuación se presentan algunos de estos compuestos estudiados hasta el momento.

Carotenoides y licopenos

Existen aproximadamente 600 carotenoides en la naturaleza, los cuales funcionan como pigmentos orgánicos, cuyo color varía desde amarillo pálido, pasando por anaranjado, hasta rojo oscuro. Los principales carotenoides en plasma son α -caroteno y β -caroteno, luteína y licopeno. Se encuentran principalmente en zanahorias, calabazas, mangos, pimientos rojos, brócoli, tomates y sandías. Dentro de los efectos estudiados, se ha descrito la disminución de los niveles séricos del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), aunque su mecanismo es desconocido. Esto tiene relevancia dado que, en pacientes con cáncer de próstata se han encontrado niveles elevados de IGF-1 (32–34).

Ilic y cols., realizaron una revisión sistemática de la literatura con el fin de determinar si el licopeno reduce la incidencia de cáncer de próstata y la mortalidad específica. Sólo tres artículos cumplieron con los criterios de inclusión, dos de ellos con alto riesgo de sesgo, todos con muestras muy

pequeñas y tiempo de seguimiento demasiado corto; sólo uno mide la incidencia del cáncer de próstata y ninguno mide la mortalidad por esta causa. Por lo cual concluyó que no había suficiente evidencia para soportar o refutar el uso de licopeno para la prevención de cáncer de próstata (Tabla 1).

Tabla 1. Características artículos incluidos en la Revisión sistemática de Ilic, et al. 2011.

Estudio	Muestra	Dosis	Seguimiento	Riesgo de sesgo	Eventos adversos	Incidencia	Niveles de PSA	IPSS
Mohanty 2005	40	4mg	4 meses	Alto	RR 1,33, IC95% 0,34 a 5,31 → HPB	Ciencias básicas	RR 0,33, IC95% 0,08 a 1,46 (10% vs 30%)	19,6
Schwarz 2008	40	15mg	6 meses	bajo			+	MD 0,20, IC95% 2,66 a 3,06
Bunker 2007	82	30mg	2 años	Alto	Diarrea, náuseas, infarto cardíaco		1 mes vs 4 meses (RR) 1,03, IC95% 0,32 a 3,26)	19,6

Retinoides y Vitamina A

Los retinoides son derivados de síntesis de la vitamina A natural o retinol. Estos tienen diversas funciones importantes en el organismo, como son: la visión, la regulación de la proliferación y diferenciación celular (36), el crecimiento óseo, la función inmune y la activación de genes supresores de tumores. En el intestino delgado se hace la síntesis de la vitamina A, a partir del carotenoide β -caroteno (32).

De otro lado, afecta niveles tisulares de los Tocoferoles (Vitamina E), inhibe la actividad de la ADN polimerasa en la fase G1 del ciclo celular para tipos específicos de células, por lo cual regula el crecimiento celular, incrementa el antígeno de membrana prostático específico, el cual se asocia a formas de cáncer de próstata no metastásico y se encuentra en altas concentraciones de forma de β -caroteno en la espinaca, brócoli, zanahoria, hígado y aceite de pescado (32).

Aunque es conocido su efecto como antioxidante, los estudios experimentales han sido limitados por los efectos adversos relacionados con la dosis de suplementación, que producen principalmente hepatotoxicidad (32). Bosetti y cols., publicaron un estudio de casos y controles realizado en Italia, entre 1991 y 2002. Se presentaron 1.294 casos de cáncer de próstata confirmados histológicamente y 1.451 controles. Se realizaron cuestionarios de frecuencia de ingesta en los últimos dos años previos al diagnóstico, para valoración de la dieta; se encontró un efecto protector débil de carotenos, específicamente β -caroteno en el riesgo de cáncer de próstata con un OR 0,72, IC95% 0,55-0,94; de igual manera se valoró el riesgo para el α -caroteno (OR 0,85, IC95% 0,66-1,11).

Vitamina E (α - y γ -tocoferol)

El término “vitamina E” se refiere a ocho componentes con estructura química y actividad biológica similar, distribuidos en dos principales grupos: los tocoferoles y los derivados tocotrienoles. Estos componentes son liposolubles y se encuentran con más frecuencia contenidos en las membranas lipídicas. Sus fuentes son los aceites vegetales, nueces, yema de huevo, margarina, quesos, garbanzos, soya, germen de trigo, avena, aguacates, zanahorias, tomates y berros (32).

Aunque el γ -tocoferol ha sido una de las formas primordiales de suplementación, el α -tocoferol es la forma predominante en la dieta humana y la contenida en los tejidos y el plasma dado por una captación preferencial por el hígado (38).

La actividad del tocoferol se atribuye a que tiene un grupo hidroxilo en su carbono 6, que le da la habilidad para estabilizar electrones no apareados de algunos radicales libres (Peroxil y Fenoxil), donando un átomo de hidrógeno y resultando en un metabolito muy estable capaz de reducirse una vez más con otro ion no apareado. Además, activa ciertas enzimas que ejercen control transcripcional de varios genes, como la Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fostato (NADP)-quinona reductasa, implicada en la cadena del transporte de electrones en el ciclo de las pentosas (39). Inhibe la actividad de la Proteína Kinasa C (PKC), que desencadena activación de factores de transcripción genética, y a enzimas en la vía de la síntesis de prostaglandinas que usan ácido araquidónico, teniendo efecto anti-inflamatorio como posibilidad (32).

Se realizó un meta-análisis de estudios retrospectivos sobre los niveles sanguíneos de α - y γ -tocoferol y su relación con la

incidencia de cáncer de próstata. Los investigadores incluyeron nueve estudios de casos y controles anidados, con 370.000 participantes en total, siete estudios en Estados Unidos y dos en Europa; se presentaron algunos sesgos, principalmente por ser de estudios retrospectivos. Los resultados mostraron que con la ingesta de α -tocoferol se presenta un efecto protector para cáncer de próstata (RR 0,79, IC95% 0,68-0,91). No obstante, con la ingesta de γ -tocoferol, no se evidenciaron diferencias

estadísticamente significativas (RR 0,89, IC95% 0,71-1,12) (40).

Por otro lado, se publicó una revisión sistemática de la literatura que describió las diferentes consecuencias en el riesgo de cáncer de próstata entre α -tocoferol y γ -tocoferol, dependiendo del nivel de estrés oxidativo. La mayoría de los estudios sugieren que la Vitamina E no reduce el riesgo de cáncer de próstata (Tabla 2) (41).

Tabla 2. Características artículos incluidos en la Revisión sistemática de Vance y cols., relacionado con vitamina E.

Estudio	Población	Tiempo de seguimiento	Intervención	Riesgo
Heinonen 1998	29.133 hombres fumadores 50-69 años (Finlandia)		50mg/día α -tocoferol, 20mg/día β -caroteno por 5-8 años	α -tocoferol: 32% disminuyó incidencia y 41% mortalidad.
Lonn 2005	3.994 hombres > 55 años (muchos países)	7 años	400UI/día: rac-a-acetato de tocoferol	RR 0,94; IC95% 0,84-1,06; p=0,30
Wright 2007	295.344 hombres 50-71 años (USA)	5 años	0-99 UI/día	RR, 0,97, 0,89, 1,03, 0,99 y 0,97 (IC95% 0,87-1,07)
			100-199 UI/día	
			200-399 UI/día	
			400-799 UI/día	
			> 800 UI/día vs. Ninguna intervención	
SELECT 2009	35.533 (8.737 vs. 8.696) (USA, Canadá y Puerto Rico)	5,5 años	400UI/día: rac-a-acetato de tocoferol	HR 1,17 (IC99% 1,00-1,36; p=0,008)

Fuente: (41).

Vitamina C

también llamado ácido ascórbico, es un nutriente esencial para los mamíferos. Han sido ampliamente revelados sus efectos antioxidantes y su implicación en reacciones metabólicas en el ser humano. Por ejemplo, actúa como coenzima en la hidroxilación de la lisina y la prolina, reacciones que son indispensables en la síntesis del colágeno (42). Su efecto antioxidante es superior a otras sustancias y esto se debe principalmente a que es capaz de ceder un electrón en reacción redox, produciendo un radical libre ascorbato (AFR), la cual es una molécula estable y puede ceder un segundo electrón para convertirse en ácido dehidroascórbico (43). Esto quiere

decir que una molécula de ácido ascórbico puede neutralizar a dos radicales libres. Sus principales fuentes son papas, frutas, vegetales, hígado y riñones.

En la misma revisión realizada por Vance y cols., se encuentra que los estudios sobre la relación entre vitamina C y específicamente cáncer de próstata, son muy escasos y los existentes son muy antiguos y se basan en cuestionarios dietarios, en los cuales es difícil determinar que los resultados obtenidos hayan sido debido a la vitamina C y no a otro nutriente contenido en los mismos alimentos (41). En la tabla 3 se observan los estudios sobresalientes en las conclusiones de dicha revisión (41).

Tabla 3. Características de los artículos incluidos en la Revisión sistemática de Vance y cols., relacionados con vitamina C.

Estudio	Tipo de estudio	Población	Recolección de datos / intervención	Efecto en el riesgo de CA próstata	Conclusiones
Deneo-Pellegrini (1999)	Casos y controles	175 casos, 273 controles. Hombres entre 40-89 años (Uruguay)	Cuestionario detallado de la frecuencia de ingesta.	OR 0,4, IC95% 0,2-0,8	El efecto de la vitamina C es atenuado si se ajusta a la ingesta total de alimentos vegetales.
McCann SE (2005)		433 casos, 538 controles. (Norte NY)		OR=0,49; IC95% 0,33-0,74	
Gaziano (2009)	Estudio randomizado controlado con placebo	14.641 hombres > 50 años (USA)	500 mg vitamina C Seguimiento de 8 años.	HR 1,02; IC95% 0,90-1,15; p=0,80	No hay influencia en el riesgo de CA de próstata, pero puede ser sugerida su ingesta.

Fuente: (41).

Selenio: el Selenio es usado como cofactor de la enzima Glutathion Peroxidasa (GPO) (44). Esta enzima tiene como principal función proteger al organismo del efecto degradante de los hidroperóxidos formados de forma endógena (45). Debido a que el selenio se encuentra distribuido en la corteza terrestre, existen variaciones en la concentración entre zonas geográficas y, así mismo, se presentan carencias en poblaciones cuya ingesta depende de alimentos cultivados en suelos pobres en este mineral. También es sabido que en niveles elevados, el selenio puede tener efectos tóxicos en el organismo, induciendo estrés oxidativo celular. El selenio está relacionado directamente con la activación de las Caspasas 3, 7, 8 y 9, promoviendo apoptosis y modulando nuestra respuesta inmunológica (32).

Vinceti y cols., publicaron una revisión sistemática Cochrane acerca del selenio y la prevención de cualquier tipo de cáncer. Se encontró que la mayor disminución del riesgo se observó en cáncer de estómago, vejiga y próstata.

El efecto sobre cáncer de próstata fue impreciso con RR 0,90, IC95% 0,71 a 1,14. Cuatro estudios con un tamaño de muestra global de 19.110. Al hacer un análisis de subgrupo, limitados solo a los estudios con bajo riesgo de sesgo, las intervenciones no mostraron efecto alguno (RR 1.02, IC95% 0,90 a 1,14, tres estudios, N=18,183) (Tabla 4). El NPCT, generó la hipótesis tempranamente de que los individuos con niveles séricos de Selenio más bajos del estándar (<123,2ng/mL), se beneficiarían de la suplementación con Selenio en la reducción de cáncer, particularmente el de próstata; sin embargo, no se concluyó este aspecto en los análisis posteriores. En los estudios incluidos, se utilizaron diferentes formas químicas del selenio, sin que esto fuera tenido en cuenta dentro de las discusiones y resultados; estas formas tienen diferente actividad biológica. La asociación inversa entre los niveles de selenio en uñas y cáncer de próstata fue más fuerte que en los niveles séricos de selenio con OR 0,53, IC95% 0,35 a 0,81 comparado con un OR 0,82, IC95% 0,72 a 0,93, respectivamente.

Tabla 4. Características artículos incluidos en la Revisión sistemática de Vinceti y cols.

Estudio	Muestra	Tiempo de seguimiento	Riesgo CA de próstata	Eventos adversos
SELECT 2009	34.888 hombres - selenio 8.752 > 50 años (afro) > 55 años, sin diagnóstico previo (USA, Canadá, Puerto Rico)	5,5 años	HR 1,04, IC95% 0,90-1,18	DM2: RR 1,07, IC95R% 0,94-1,22
Marshall 2011	452 hombres > 40 años, sin diagnóstico previo (USA)	3 años	RR 0,91, IC95% 0,55-1,52	
Algotar 2013	699 hombres con biopsia negativa de próstata, PSA > 4ng/mL, tacto rectal sospechoso (USA y Nueva Zelanda)	Cada 6 meses por 3 y 5 años	200µg/d: RR 0,94, IC95% 0,52, 1,7	
			400µg/d: RR 0,90, IC95% 0,48, 1,7	

Fuente: (46).

Otra revisión sistemática y metanálisis, desarrollado por el grupo de Hurst y cols., cuyo objetivo principal fue hallar la relación entre la ingesta o niveles de selenio –en suero y uñas– y el número de eventos de Ca de próstata. Dividieron la forma de análisis de los estudios encontrados en EEUU y Europa, así:

Concentraciones séricas de selenio y riesgo relativo de Ca próstata. Se encontraron 3.579 casos y 4.510 controles. En este aspecto, el riesgo relativo estimado para cáncer de próstata fue de 0,85 (IC95% 0,74, 0,97), asociado al incremento en los niveles plasmáticos de selenio por encima de 135 ng/mL.

Concentración en uñas y Ca próstata. Se encontraron 500 Casos de Ca próstata y 1.525 controles. Con una concentración de 0,85–1,0µg/g (≈120-150ng/mL) se encontró una reducción del riesgo de Ca de próstata en 9% (RR 0,91; IC95% 0,81, 1,02) para cáncer de próstata avanzado. Se percibió una forma en U en su gráfica de concentración en uñas vs riesgo relativo de Ca de próstata, con niveles elevados o más bajos a este rango (47).

Ingesta de selenio y Ca próstata. La ingesta de Selenio fue estimada mediante cuestionario de frecuencia de ingesta, cuestionario de historia dietaria y cuestionario del uso de suplementos. La conclusión fue que resulta imposible calcular la dosis de ingesta utilizando esta forma de medición, por lo tanto, los resultados son inconsistentes (47).

Sustancias que contienen fenol: estas se dividen en dos grandes grupos, los fitoestrógenos, que tienen en su estructura hasta dos grupos fenol y los polifenoles, que contienen más de dos (48). Los Fitoestrógenos son derivados de fuentes vegetales y tienen una estructura similar al 17β-estradiol, un estrógeno humano. Se encuentran en mayor cantidad en semillas de lino, linaza, soya y tofu, frijoles, lentejas, nueces. Además de su efecto como hormona estrogénica débil, también se ha encontrado que pueden inhibir la proliferación de células endoteliales, reduciendo la capacidad de angiogénesis y la actividad de la tirosina quinasa y de la topoisomerasa, limitando el crecimiento celular. Dentro de sus efectos estrogénicos, estudios en ratones demostraron

crecimiento reducido de células tumorales de próstata y bloqueo de hasta 50% de la producción de PSA inducida por dihidrotestosterona (DHT), gracias a la inhibición de 5a-reductasa y Aromatasa (32).

Las principales fuentes de polifenoles son bayas, té, uvas/vino, aceite de oliva, chocolate/cacao, nueces, maníes, granadas, yerba mate y café. Es conocido que Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) y otros polifenoles, constituyentes del té verde y negro, ejerce un efecto regulador del ciclo celular e inducción de apoptosis, a través de la inhibición del factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante alfa y aumentando la expresión de P21 –inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina–, una proteína que funciona regulando el avance de la fase S del ciclo celular (32,49).

Kurahashi y cols., realizaron el primer estudio prospectivo con el fin de investigar los efectos del consumo de té verde sobre el desarrollo de cáncer de próstata avanzado (50). Los

investigadores encontraron una reducción de esta presentación de la enfermedad: RR de 0,52 (IC95% 0,28, 0,96) para la ingesta mayor o igual a cinco tazas de té al día, con un período de seguimiento mayor de 10 años. Para medir de la ingesta de té, se utilizó un cuestionario sobre la frecuencia en número de tazas.

Shafique y cols., condujeron un estudio de cohorte prospectivo para examinar la relación entre la ingesta de café y el hallazgo específico de grados avanzados de cáncer de próstata, según la clasificación del Gleason. La ingesta se determinó aplicando un autocuestionario en los participantes y la unidad de medida fueron las tazas de café. En los resultados se establece una relación inversa de la frecuencia en el uso de café y la presentación de cáncer de próstata en Gleason >7, con un 55% de menor riesgo. Sin embargo, los hallazgos cambiaban si se ajustaban las variantes de comorbilidades de los participantes, tales como índice de masa corporal, tabaquismo, dislipidemia, presión arterial y consumo de alcohol (Tabla 5).

Tabla 5. Características artículos incluidos en la Revisión sistemática de Shafique y cols.

Estudio	Tipo de estudio	Población	Antioxidante estudiado	Recolección de datos	Período/Seg.	Riesgo de CAP
Kurahashi (2007)	Cohorte I (1990) y II (1993)	49.920 hombres 40-69 años (Japón)	Té verde	Cuestionario sobre el hábito de consumo	Hasta el 2004	RR CA avanzado: 0,52 (IC95% 0,28, 0,96) > 5 tazas/día vs < 1 taza/día.
Shafique (2012)	Cohortes (1970-1973)	6017 hombres (UK)	Café	Auto-cuestionario.	Hasta Dic 2007	HR 0,45, IC95% 0,23-0,90, p 0,01. para Gleason >7

Fuente: (51).

Conclusiones

A pesar de que experimentalmente se ha obtenido reducción de líneas celulares de cáncer de próstata y se han demostrado las propiedades antioxidantes de los micronutrientes, la mayoría de estos hallazgos no se pueden reproducir en seres humanos. Aún se está terminando de conocer el mecanismo de la enfermedad y la acción de los micronutrientes junto a los factores que influyen tanto positiva como negativamente.

Los carotenos y los licopenos no influyen en la incidencia de cáncer de próstata; los estudios disponibles tienen muestras pequeñas, con corto tiempo de seguimiento y alto riesgo de sesgo.

Los Retinoides, parecen tener un efecto protector débil a partir de β-Caroteno; sin embargo, son pocos los estudios realizados para concluir este desenlace. La experimentación en humanos de esta sustancia está limitada por las consecuencias tóxicas en piel e hígado con niveles elevados de suplementación. No hay evidencia que el Tocoferol disminuya el riesgo de cáncer

de próstata, de igual manera, en algunos estudios se plantea un posible efecto deletéreo asociado a la sobre-ingesta de vitamina E.

Se requieren más estudios sobre los efectos de la vitamina C; a pesar de ser un potente antioxidante, no se ha investigado su influencia como protector contra el cáncer de próstata. Los estudios revisados disponibles son muy antiguos, lo cual produce un sesgo de los criterios para establecer el diagnóstico de cáncer de próstata modificados.

Hay evidencia de efecto protector del selenio contra el cáncer de próstata; sin embargo, falta por determinar los niveles séricos, dosis y forma molecular adecuada, y la población que se beneficiaría de la intervención. No hay evidencia de la protección de los fenoles contra el cáncer de próstata, pero se plantea la disminución de la presentación de formas agresivas o avanzadas de la enfermedad.

Para finalizar, aún falta evidencia para soportar algún efecto protector de la suplementación con micronutrientes contra el

cáncer de próstata. Se sugiere la realización de estudios de cohorte o experimentales con adecuada metodología para determinar la protección o el riesgo que los micronutrientes pueden tener en la incidencia de cáncer de próstata. Por otro lado, se recomienda el uso de herramientas más objetivas para la evaluación de la concentración de los micronutrientes.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarado por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. **Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Teppo L, Thomas D.** Cancer incidence in five continents. VII. Lyon: IARC Sci Publ; 1997.
2. **Grönberg H.** Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. 2003;361:859–64. <http://doi.org/dvmjfm>.
3. **Sakr W, Haas G, Cassin B, Pontes J, Crissman J.** The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 1993;150:379–85.
4. **Giovannucci E.** Medical history and etiology of prostate cancer. *Epidemiol rev*. 2001;23:159–62. <http://doi.org/fzbfcx>.
5. **Yu H, Harris R, Gao Y, Gao R, Wynder E.** Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol*. 1991;20:76–81. <http://doi.org/bh68ft>.
6. **Hughes C, Murphy A, Martin C, Sheils O, O'Leary J.** Molecular pathology of prostate cancer. *J Clin Pathol*. 2005;58:673–84. <http://doi.org/dq79pq>.
7. **Haenszel W, Kurihara M.** Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1968;40:43–68.
8. **Shimizu H, Ross R, Bernstein L, Yatani R, Henderson B, Mack T.** Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *B Jr Cancer*. 1991;63:963–6. <http://doi.org/cv52sc>.
9. **Hayes R, Liff J, Pottern L.** Prostate cancer risk in US blacks and whites with a family history of cancer. *Int J Cancer*. 1995;60:361–4. <http://doi.org/ds5rtn>.
10. **Whittemore A, Kolonel L, Wu A.** Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:652–61. <http://doi.org/c97tnz>.
11. **Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmstrom H, Feychting M, Hemminki K, Pedersen N.** Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:287–93. <http://doi.org/djknkk>.
12. **Steinberg G, Carter B, Beaty T, Childs B, Walsh P.** Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990;17:337–47. <http://doi.org/cxm24z>.
13. **Glover FJ, Coffey D, Douglas L.** Familial study of prostate cancer in Jamaica. *Urology*. 1998;52:441–3. <http://doi.org/fmc2hq>.
14. **Armstrong B, Doll R.** Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 1975;15:617–31. <http://doi.org/fwh8cz>.
15. **Veierod M, Laake P, Thelle D.** Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25708 Norwegian men. *Int J Cancer*. 1997;73:634–8. <http://doi.org/bnckbz>.
16. **Gann P, Hennekens C, Sacks F, Grodstein F, Giovannucci E, Stampfer M.** Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:281–6. <http://doi.org/b4gxvb>.
17. **Augustsson K, Skog K, Jagerstad M, Dickman P, Steineck G.** Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *Lancet*. 1999;353:703–7. <http://doi.org/fv8df7>.
18. **Morgenthaler P, Holzhäuser D.** Analysis of mutations induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in human lymphoblastoid cells. *Carcinogenesis*. 1995;16:713–8. <http://doi.org/b99pk4>.
19. **Knize M, Salmon C, Mehta S, Felton J.** Analysis of cooked muscle meats for heterocyclic aromatic amine carcinogens. *Mutat Res Fundam Mol Mech Mutagen*. 1997;376:129–34. <http://doi.org/fnhgs3>.
20. **Nelson W, De Marzo A, Isaacs W.** Prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:366–81. <http://doi.org/bhqtpz>.
21. **De Marzo A, Marchi V, Epstein J, Nelson W.** Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol*. 1999;155:1985–92. <http://doi.org/bnjnsq>.
22. **Franks L.** Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *J Pathol Bacteriol*. 1954;68:617–21. <http://doi.org/brtv2g>.
23. **Putzi M, De Marzo A.** Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*. 2000;56:828–32. <http://doi.org/bq3n7r>.
24. **Roberts R, Jacobson D, Girman C, Rhodes T, Lieber M, Jacobsen S.** A population-based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:219–25. <http://doi.org/cczv3>.
25. **Chan J, Giovannucci E.** Vegetables, fruits, associated micronutrients, and risk of prostate cancer. *Epidemiol rev*. 2001;23:82–6. <http://doi.org/fixp282>.
26. **Nelson W, De Marzo A, DeWeese T.** The molecular pathogenesis of prostate cancer: implications for prostate cancer prevention. *Urology*. 2001;57:39–45. <http://doi.org/bmx5bt>.
27. **Cohen J, Kristal A, Stanford J.** Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:61–8. <http://doi.org/cvg7ns>.
28. **Parkin D, Bray F, Devesa S.** Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer*. 2001;37:S4–66. <http://doi.org/fh8b7w>.

29. **Ries L, Eisner M, Kosary C.** SEER cancer statistics review, 1973–1999. Bethesda; 2002.
30. **Malins D, Johnson P, Wheeler T, Barker E, Polissar N, Vinson M.** Age-related radical-induced DNA damage is linked to prostate cancer. *Cancer Res.* 2001;61:6025–8.
31. **Malins D, Polissar N, Gunselman S.** Models of DNA structure achieve almost perfect discrimination between normal prostate, benign prostatic hyperplasia (BPH), and adenocarcinoma and have a high potential for predicting BPH and prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:259–64. <http://doi.org/frkp6c>.
32. **Willis M, Wians F.** The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances. *Clin Chim Acta.* 2003;330:57–83. <http://doi.org/bcvxbv>.
33. **Cohen P, Peehl D, Stamey T, Wilson K, Clemmons D, Rosenfeld R.** Elevated levels of insulin-like growth factorbinding protein-2 in the serum of prostate cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1031–5.
34. **Burton G, Ingold K.** Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science.* 1984;224:569–73. <http://doi.org/fb3736>.
35. **Ilic D, Forbes KM, Hassed C.** Lycopene for the prevention of prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2011;(11):CD008007 [citado 2014 junio 21]. Disponible en: <http://goo.gl/kDwGL3>.
36. **Lakshman M, Okoh C.** Enzymatic conversion of alltrans- beta-carotene to retinal. *Methods Enzymol.* 1993;214:256– 69. <http://doi.org/czb2s5>.
37. **Bosetti C, Talamini R, Montella M, Negri E, Conti E, Franceschi S, et al.** Retinol, carotenoids and the risk of prostate cancer: A case-control study from Italy. *Int J Cancer.* 2004;112:689–92. 10.1002/ijc.20486.
38. **Jiang Q, Christen S, Shigenaga M, Ames B.** Gammatocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:714–22.
39. **Combs JG.** The vitamins. Fundamental aspects in nutrition and disease. 1a edición. San Diego: Academic Press; 1998.
40. **Cui R, Liu Z-Q, Xu Q.** Blood α -tocopherol, γ -tocopherol levels and risk of prostate cancer: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* [Internet]. 2014;9:e93044 [citado 2014 junio 21]. Disponible en: <http://goo.gl/VEdgSG>.
41. **Vance TM, Su J, Fontham ETH, Koo SI, Chun OK.** Dietary antioxidants and prostate cancer: a review. *Nutr Cancer* [Internet]. 2013;65:793–801 [citado 2014 mayo 23]. Disponible en: <http://goo.gl/NYKXSG>.
42. **Maramag C, Menon M, Balaji K, Reddy P, Laxmanan S.** Effect of vitamin C on prostate cancer cells in vitro: effect on cell number, viability, and DNA synthesis. *Prostate.* 1997;32:188–95. <http://doi.org/dh4rp3>. <http://doi.org/d675tk>.
43. **Bielski B, Richter H, Chan P.** Some properties of the ascorbate free radical. *Ann NY Acad Sci.* 1975;258:231–7.
44. **Chow C, Tappel I.** Response of Glutathione Peroxidase to Dietary Selenium in Rats. *J Nutr.* 1974;104:444–51.
45. **Rotruck J, Pope A, Ganther H, Swanson A, Hafeman D, Hoekstra W.** Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science.* 1973;179:588–90. <http://doi.org/fp9zzm>.
46. **Vinceti M, Dennert G, Crespi CM, Zwahlen M, Brinkman M, Zeegers MPA, et al.** Selenium for preventing cancer. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014;3:CD005195 [citado 2014 junio 21]. Disponible en: <http://goo.gl/sug3IB>.
47. **Hurst R, Hooper L, Norat T, Lau R, Aune D, Greenwood D, et al.** Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:111–22. <http://doi.org/xxq>.
48. **Denis L, Morton M, Griffiths K.** Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol.* 1999;35:377–87. <http://doi.org/ctr9tg>.
49. **Zi X, Grasso A, Kung H, Agarwal R.** A flavonoid antioxidant, silymarin, inhibits activation of erbB1 signaling and induces cyclin-dependent kinase inhibitors, G1 arrest, and anticarcinogenic effects in human prostate carcinoma DU145 cells. *Cancer Res.* 1998;58:1920–9.
50. **Kurahashi N, Sasazuki S, Iwasaki M, Inoue M, Shoichiro.** Green Tea Consumption and Prostate Cancer Risk in Japanese Men: A Prospective Study. *Am J Epidemiol.* 2007;167:71–7. <http://doi.org/b43v3m>.
51. **Shafique K, McLoone P, Qureshi K, Leung H, Hart C, Morrison D.** Coffee consumption and prostate cancer risk: further evidence for inverse relationship. *J Nutr.* 2012;11:42. <http://doi.org/xxr>.