

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**Programa de doctorado en Farmacia**



**INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA  
PARAOXONASA EN EL EFECTO DE LOS  
ANTIOXIDANTES  
DIETÉTICOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA**

*Memoria presentada para optar al grado de doctor*

*Noelia Urquiza Salvat*

*Directores*

*María Jesús Álvarez Cubero*

*Olga López Guarnido*

*Ana María Rivas Velasco*

Granada, 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Noelia Urquiza Salvat  
ISBN: 978-84-1306-908-1  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/69400>

## AGRADECIMIENTOS

Nunca pensé que llegaría el momento de escribir estas palabras de agradecimiento a tantas personas que me han acompañado y apoyado en este proyecto tan importante en mi vida, a la vez que complejo y largo pero muy satisfactorio. En primer lugar, quisiera agradecerles a mis directoras de tesis, Ana M<sup>a</sup> Rivas Velasco, Olga López Guarnido y M<sup>a</sup> Jesús Álvarez Cubero, todo el tiempo, enseñanza y paciencia que me han dedicado todos estos años y la gratitud por confiar y ofrecerme la oportunidad de ser su doctoranda, sin ellas, no hubiera sido posible.

Quiero agradecer a la profesora M<sup>a</sup> Luisa Lorenzo Tovar, la confianza que siempre ha tenido en mí y la oportunidad para comenzar este proyecto.

A todos los compañeros del Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Antropología Física por su ayuda incondicional y por hacerme sentir tan a gusto, especialmente a Lourdes y a David por su predisposición a ayudarme y enseñarme en cualquier momento y a Marga, por su entrañable atención.

A mis amigos, por interesarse, apoyarme y animarme estos años de investigación y especialmente a mis amigos Elena y Jou por ayudarme siempre que los he necesitado, en el diseño del trabajo.

Con muchísimo cariño, agradezco a mi familia, a mis padres, a mi hermano, a mis tíos y a mi marido, todo el apoyo y la motivación que me han dado en este proceso, la ilusión que han depositado en mí como si fuese su proyecto. Agradezco a mi padre y a mi marido, que me propusieron y animaron a comenzar este trabajo que no entraba en mis planes y que a día de hoy me ha hecho crecer a nivel profesional y personal. También le agradezco a mi marido Antonio su maravilloso apoyo diario en este proyecto, su paciencia y comprensión.

Esta Tesis se la dedico a mi familia, a los que estáis aquí y a la memoria de mis abuelos, por todo el amor que os tengo y que recibo.

*“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa.”*

*Mahatma Gandhi*

# ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
INTRODUCCIÓN.....	5
1. CÁNCER DE PRÓSTATA.....	7
1.1. Anatomía de la próstata.....	7
1.2. Definición y clasificación del cáncer de próstata.....	8
1.3. Detección.....	10
1.3.1. Antígeno prostático específico (PSA).....	11
1.3.2. Examen digital del recto (DRE).....	12
1.3.3. Ecografía transrectal.....	12
1.3.4. Biopsia de próstata.....	12
1.3.5. TC (Tomografía Computerizada) o escáner.....	12
1.3.6. Gammagrafía ósea.....	13
1.4. Epidemiología.....	13
1.4.1. Causas y factores de riesgo.....	16
2. ALIMENTACIÓN Y CÁNCER DE PRÓSTATA.....	24
2.1. Nutrientes y Cáncer de Próstata.....	26
2.1.1. Vitamina A, carotenoides: licopeno y $\beta$ -caroteno.....	26
2.1.2. Vitamina E, $\gamma$ -tocoferol y $\alpha$ -tocoferol.....	29
2.1.3. Vitamina C.....	30
2.1.4. Selenio.....	31
2.1.5. Zinc.....	32
3. DIETA MEDITERRÁNEA.....	34
3.1. Dieta Mediterránea y Cáncer de Próstata.....	37
3.2. Alimentos de la Dieta Mediterránea y Cáncer de Próstata.....	38
3.2.1. Frutas y verduras.....	38
3.2.2. Cereales enteros y legumbres.....	38
3.2.3. Consumo moderado de alcohol, vino rojo y resveratrol.....	39
3.2.4. Leche, productos lácteos y calcio.....	40
3.2.5. Grasa.....	41
3.2.6. Aceite de oliva.....	41

3.2.7. Pescado.....	42
3.2.8. Carne roja y procesada.....	44
3.2.9. Otros componentes dietéticos.....	44
3.3. Adherencia a la Dieta Mediterránea y Cáncer de Próstata.....	45
4. ANTIOXIDANTES DE LA DIETA Y CÁNCER DE PRÓSTATA.....	49
4.1. Polifenoles.....	50
5. ANTIOXIDANTES ENDÓGENOS Y CÁNCER DE PRÓSTATA.....	52
5.1. Catalasa.....	54
5.2. Paraoxonasa.....	55
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	61
1. JUSTIFICACIÓN.....	61
2. OBJETIVOS.....	61
MATERIALES Y MÉTODOS.....	63
1. MATERIALES.....	63
1.1. Diseño y población de estudio.....	63
2. MÉTODOS.....	64
2.1. Métodos de valoración nutricional.....	64
2.1.1. Mediciones antropométricas.....	64
2.1.2. Encuesta alimentaria.....	64
2.1.3. Índice de calidad antioxidante de la dieta (DAQs).....	65
2.1.4. Programas para el análisis de los cuestionarios y el tratamiento estadístico de los datos.....	65
2.2. Métodos de laboratorio.....	66
2.2.1. Preparación de las muestras.....	66
2.2.2. Ensayos enzimáticos.....	67
A) Catalasa (Cat). [EC 1.11.1.6.].....	67
B) Paraoxonasa (PON1). [EC 3.1.8.1.].....	68
B.1. -Paraoxón-hidrolasa (POasa).....	68

B.2. -Fenilacetato-Arilesterasa (ArE).....	70
B.3. -Dihidrocumarina-Lactonasa (DHCasa).....	71
2.2.3. Cociente paraoxonasa/arilesterasa (POasa/ArE).....	72
2.2.4. Capacidad Antioxidante del Suero (FRAS).....	73
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	77
1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	77
2. DIETA MEDITERRÁNEA Y CÁNCER DE PRÓSTATA.....	79
3. NUTRIENTES Y CÁNCER DE PRÓSTATA.....	87
4. ACTIVIDAD ENZIMÁTICA y ADHERENCIA A LA DM.....	98
5. ACTIVIDAD ENZIMÁTICA Y ANTIOXIDANTES DE LA DIETA.....	100
6. ACTIVIDAD ENZIMÁTICA Y CÁNCER DE PRÓSTATA.....	105
7. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y ANTIOXIDANTES DE LA DIETA.....	114
8. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y CÁNCER DE PRÓSTATA.....	118
CONCLUSIONES.....	131
BIBLIOGRAFÍA.....	135

## **ABREVIATURAS**

A: Alanina.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

EPA: Ácido eicosapentaenoico.

ArE: Arilesterasa.

Ca: calcio.

Cat: Catalasa.

CaPSURE: Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor.

cda: cucharada

CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media.

HCM: Hemoglobina corpuscular media.

CLIC-1: Proteína 1 del canal intracelular de cloruro.

CP: Cáncer de próstata.

CUP: Continuous Update Project.

DAQS: Índice de calidad antioxidante de la dieta.

DE: Desviación estándar.

DHA: Ácido docosahexaenoico.

DM: Dieta Mediterránea.

DPA: Ácido docosapentaenoico.

DRE: Examen digital del recto.

DZOasa: Diazoxonasa.

EPA: Ácido eicosapentaenoico.

ERO1: ER oxidorreductina 1.

F: Estadística de Fisher.

FRAP: Poder reductor del plasma.

FRAS: Capacidad antioxidante del suero.

G: Glicina.

GGT: gamma glutamil transferasa.

GOT: glutamato oxalacetato transaminasa.

GPT: glutamato piruvato transaminasa.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

I: Isoleucina.

IARC: Agency for Research on Cancer.

IC: Índice de confianza.

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1.

IL: Interleucina.

IMC: Índice de masa corporal.

L: Leucina.

Lasa: Lactonasa.

LBM: Índice de masa corporal magra.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Log: Logaritmo.

M: Metionina.

OR: Odds ratio.

*p*: Valor P de significación estadística.

p.a.: Principio activo.

PIA: Atrofia proliferativa inflamatoria.

PIN: Neoplasia prostática intraepitelial.

PON1: Paraoxonasa 1.

POasa: Paraoxonasa.

PSA: Antígeno prostático específico.

Q: Glutamina.

R: Arginina.

R24h: Recuerdo de 24 horas.

RDI: Ingesta diaria recomendada.

ROS: Especies reactivas de oxígeno.

rpm: Revoluciones por minuto.

RR: Riesgo relativo.

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results.

SOD: Superóxido dismutasa.

SNP: Polimorfismo de nucleótido único.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

ssPOasa: Paraoxonasa estimulada con cloruro sódico.

TC: Tomografía computerizada.

TPTZ: (2,4,6-tripiridil-1,3,5-triazina).

UNESCO: Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura.

UV-VIS: Ultravioleta-Visible.

V: Valina.

vs: Versus.

Z: Actividad catalítica.



## INTRODUCCIÓN

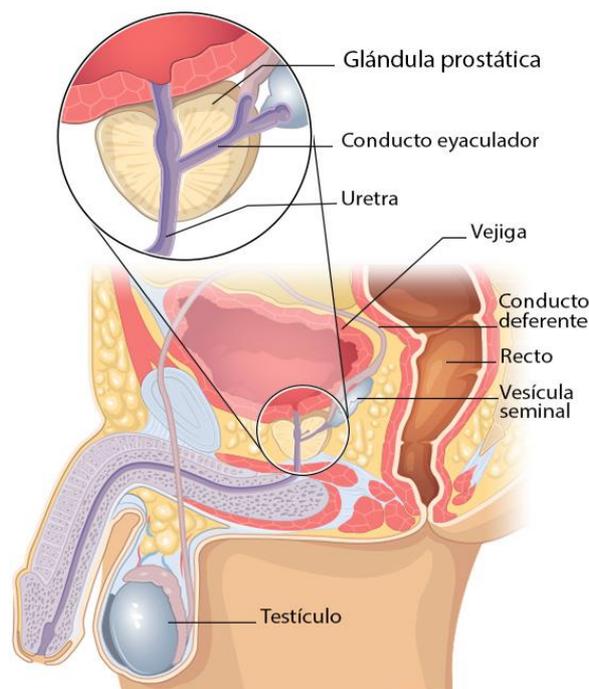
A nivel mundial, el cáncer de próstata (CP) es la segunda neoplasia más diagnosticada en los hombres y la sexta causa de muerte específica por cáncer en todo el mundo (Rawla, 2019). Es una enfermedad multifactorial en la que no se ha determinado ninguna causa concreta aunque se ha demostrado una fuerte evidencia de una predisposición genética. Sin embargo, los hallazgos indican que algunos factores exógenos como la dieta, pueden influir en el riesgo de la progresión del CP (Russo, Campisi et al., 2017). Recientemente, se han vinculado con este tipo de cáncer, la inducción del estrés oxidativo por medio de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno generadas durante la inflamación. Esto sugiere, que los antioxidantes deberían regular este estrés y puede que desempeñen un papel significativo en la prevención del CP (Estrada-Carrasco et al., 2010; Kucukdurmaz et al., 2017). Los antioxidantes podemos obtenerlos de la dieta y más concretamente de la Dieta Mediterránea (DM), por su alto contenido en nutrientes con actividad antioxidante. Se ha visto que los países que mantienen las costumbres de la DM tradicional; especialmente los países del sur de Europa, presentan una incidencia y una mortalidad más reducida por CP al compararlos con otras regiones europeas. Son numerosos los estudios que asocian una mayor adherencia a la DM con una menor mortalidad tanto global como específica por cáncer. Pero son pocos los estudios que han evaluado su efecto sobre la incidencia del CP (Udensi et al., 2016; Capurso et al., 2017; López-Guarnido et al., 2018; Kruk et al., 2017). Además, a nivel intrínseco, las células han desarrollado un sistema de defensa antioxidante, formado por enzimas antioxidantes requeridas para mantener el equilibrio redox. Estas enzimas disminuyen tanto por la edad como por la presencia de cáncer en muchos tejidos, como el prostático, dando lugar a un estado más oxidativo y como consecuencia, contribuyendo al inicio y progresión del CP (Udensi et al., 2016). Vamos a centrarnos en la enzima paraoxonasa (PON), y más específicamente en la actividad de su isoenzima PON1. Aunque existen estudios que ponen de manifiesto la importancia de la influencia de esta enzima en este tipo de cáncer (Eroglu et al., 2013; Benli et al., 2017), dando lugar a una disminución en su actividad, esta actividad no ha sido tan estudiada en el CP. Además, según nuestro conocimiento no existe ningún estudio anterior que mida conjuntamente la actividad

PON1 frente a estos tres sustratos, paraoxón, fenilacetato y dihidrocumarina en el CP. Podría ser un marcador de diagnóstico para determinar enfermedades inflamatorias de la próstata, como sería el CP. En este trabajo, también se estudia la asociación de la DM con la actividad PON1, pues los pocos estudios que hay publicados, muestran un efecto de este tipo de dieta en la actividad enzimática (Blum et al., 2006; Lee et al., 2005; Lou-Bonafonte et al., 2015). Además, hemos estudiado la influencia de la DM en el CP, pues los pocos estudios que existen (Trichopoulou et al., 2000; Itsiopoulos et al., 2009; Schneider et al., 2019; Russo et al., 2019; Ferrís-I-Tortajada et al., 2012) han demostrado una relación entre la ingesta de dietas ricas en antioxidantes como la DM y la incidencia y progresión del CP. Sin embargo, no existen estudios en poblaciones mediterráneas, como España, que analicen el papel de esta dieta en la etiología del CP.

# 1. CÁNCER DE PRÓSTATA

## 1.1. Anatomía de la próstata

La próstata es una glándula que se ubica en la pelvis del varón, situada detrás del pubis, delante del recto y debajo de la vejiga urinaria. Rodea la primera porción de la uretra y la atraviesa en toda su extensión (uretra prostática).



**Figura 1:** Anatomía aparato genitourinario masculino.

**Fuente:** División de Prevención y Control del Cáncer, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (Visitado el 22/04/2020).

Por sus características anatómicas, se entiende que los cambios y procesos patológicos que se desarrollen en la próstata, sean benignos o malignos, van a alterar la forma de evacuar la orina (Sociedad Americana Contra el Cáncer, visitado 10/02/2020).

El tamaño de la próstata varía con la edad, pero se considera normal un tamaño de 4 cm de largo por 3 cm de ancho, pareciéndose a una castaña y posee una fina envoltura conocida como cápsula prostática (Asociación Española Contra el Cáncer, visitado 10/02/2020).

La próstata está relacionada con los conductos deferentes y las vesículas seminales. Los conductos deferentes, son unos tubos finos que salen desde cada testículo hasta la uretra prostática, exactamente hasta la parte posterior de la próstata, encargándose del transporte de los espermatozoides y uniéndose a las vesículas seminales. Las vesículas seminales son unas glándulas con forma de saco que se encuentran encima de la próstata y detrás de la vejiga, siendo las productoras del 60% del líquido seminal. Ambas estructuras vacían sus secreciones en la uretra prostática mediante el conducto eyaculador que atravesando la próstata y junto con el líquido prostático, saldrán al exterior constituyendo el semen (Bhavsar et al., 2014; Reddy et al., 2014). El funcionamiento de la próstata está regulado y estimulado por distintas hormonas, siendo la testosterona la hormona más significativa, transformándose en la próstata en dihidrotestosterona, su metabolito activo, por acción de la enzima 5-alfa reductasa (Srivastava et al., 2012).

## **1.2. Definición y clasificación del cáncer de próstata**

El cáncer de próstata (CP) se origina por un crecimiento descontrolado de las células de la próstata. La mayoría son adenocarcinomas que se desarrollan a partir de las células de la glándula (Zhao et al., 2019). Además, existen otros tipos de CP menos comunes como sarcomas (Herlemann et al., 2017), carcinomas de células pequeñas (Lotan et al., 2011), tumores neuroendocrinos (aparte de los carcinomas de células pequeñas) (Ketata et al., 2006), carcinomas de células transicionales (Ghaed et al., 2019). Algunos CP pueden crecer y propagarse muy rápido, pero se ha observado, que la mayoría crecen lentamente.

Para clasificar el CP, se han propuesto varios sistemas de clasificación a lo largo de los años. El sistema descrito por Mostofi (Samaratunga et al., 2016) fue el primero que aceptó la OMS, hasta que en 2004 fue reemplazado por el sistema de clasificación de Gleason (Tolkach et al., 2018).

Podemos clasificar el CP según el grado histopatológico, según la extensión del tumor y según su riesgo:

A) Según el grado histopatológico: este sistema actual de clasificación del adenocarcinoma de próstata fue desarrollado entre 1966 y 1974 por Donald Gleason y colaboradores (Jędroszka et al., 2017). Dicho sistema clasifica la severidad o

agresividad de un determinado tumor prostático de acuerdo con su histología. Según el grado histopatológico, los individuos se clasifican en:

- Individuos con puntuación de Gleason  $<7$ , es un CP no agresivo o CP de grado bajo, donde las células están bien diferenciadas, lo que significa que tienen un aspecto semejante a las células sanas.
- Individuos con puntuación de Gleason  $\geq 7$ . Si el valor de Gleason  $=7$ , es un CP de grado medio donde las células están modestamente diferenciadas, lo que significa que tienen un aspecto algo parecido a las células sanas. En el caso de un valor de Gleason  $>7$ , es un CP agresivo o de grado alto donde las células están poco diferenciadas o no diferenciadas, lo que significa que tienen un aspecto muy distinto a las células sanas.

Estos valores se obtienen cuando el patólogo observa la disposición de las células cancerosas en la próstata, asignándoles una puntuación en una escala de 3 a 5 en dos regiones diferentes. Las células cancerosas que presentan un aspecto semejante al de las células sanas, reciben una puntuación baja y las que difieren más de las células sanas, se les da una puntuación alta. Estas cifras se asignan, determinando el patrón principal de crecimiento celular, que es la zona donde la evidencia del cáncer es mayor y busca otra área de crecimiento. Después, el médico asigna a cada área una puntuación de 3 a 5, sumándolas para obtener una puntuación general entre 6 y 10 (Grozescu et al., 2017; Tolkach et al., 2018; Dolejsova et al., 2018; Epstein et al., 2018).

B) Según la extensión del tumor: esta estadificación TNM clasifica los tumores malignos y describe la extensión del tumor en el paciente. T (describe la dimensión del tumor y si invade tejidos cercanos), N (describe si los nódulos linfáticos cercanos se ven afectados) y M (describe si hay metástasis). Cada sigla a su vez, se clasifica en diferentes categorías y algunas como la T, en subgrupos (Buyyounouski et al., 2017; Berzenji et al., 2018).

C) Según el riesgo: Según las Guías de Práctica Clínica sobre el tratamiento del CP (visitado 14/02/2020), para establecer una clasificación correcta de este tumor, los pacientes diagnosticados de CP en estadios clínicos localizados o localmente avanzados pueden clasificarse en subgrupos de riesgo o pronóstico, mediante la combinación de otros factores de riesgo como el PSA, Gleason y la clasificación del estadio TNM, estableciéndose la clasificación de D'Amico (D'Amico et al., 1998).

En la clasificación de D'Amico se obtiene una clasificación según el riesgo:

- Riesgo bajo: cT1–cT2a, Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml.
- Riesgo intermedio: cT2b, Gleason = 7 y PSA >10 y ≤20 ng/ml.
- Riesgo alto: cT2c, Gleason ≥8 y PSA >20 ng/ml (Guías de Práctica Clínica en el SNS, visitado 14/02/2020).

Algunos estudios sugieren que el CP se inicia con una afección precancerosa, como:

- Neoplasia prostática intraepitelial: (prostatic intraepithelial neoplasia, PIN), se producen cambios celulares en la glándula prostática. Basándose en el grado de anormalidad de las células, se pueden clasificar de la siguiente forma:

- PIN de bajo grado: los patrones celulares de la próstata se ven casi normales.
- PIN de alto grado: los patrones celulares se ven con mayor anormalidad (Tolkach, Kristiansen, 2018).

- Atrofia inflamatoria proliferativa: (proliferative inflammatory atrophy, PIA), las células prostáticas son más pequeñas de lo normal, presentando inflamación en el área. La PIA no es cáncer, pero se cree que a veces puede transformarse en una PIN de alto grado o en CP (Nakai et al., 2013).

### **1.3. Detección**

El CP se puede detectar antes de que aparezcan síntomas realizando un análisis sanguíneo de la concentración de antígeno prostático específico (prostate-specific antigen, PSA) y mediante un examen digital del recto (digital rectal exam, DRE) (Ugochukwu et al., 2019).

Cuando se detecta mediante las pruebas PSA o DRE, el cáncer puede que se encuentre en una etapa más temprana y se trate mejor que un cáncer que no hubiese sido detectado tempranamente con estas pruebas (Osses et al., 2019). En el caso de que las pruebas anteriores den sospecha de un posible CP, se realizarán más pruebas complementarias como veremos a continuación.

### **1.3.1. Antígeno prostático específico (PSA)**

El PSA es una proteína que se produce, casi de forma exclusiva, en la próstata segregándose junto con el semen en concentraciones elevadas. La finalidad del PSA es licuar el semen eyaculado para que los espermatozoides se muevan libremente. Una pequeña cantidad de esta proteína pasa a sangre pudiéndose determinar sus niveles mediante un análisis de laboratorio.

La determinación de PSA se considera la prueba diagnóstica más ecuánime para establecer la sospecha de CP y posee el mayor valor predictivo de la enfermedad.

Los valores normales de PSA pueden elevarse con el aumento de edad y de volumen prostático sin que haya presencia de un CP (Catalona, 2018).

También hay circunstancias que pueden variar los valores normales de PSA en la sangre, creando situaciones de falsa alarma (Lang et al., 2019; Asociación Española Contra el Cáncer, visitado 13/02/2020).

Cuando se desarrolla el CP, el nivel de PSA está generalmente por encima de 4 ng/ml, a medida que aumentan los niveles de PSA también lo hace el riesgo de la enfermedad. Los hombres con niveles de PSA superiores a 10 ng/ml tienen un 50% de probabilidad de tener CP (Vanli et al., 2015). Sin embargo un resultado normal no es totalmente excluyente de la posible existencia de un cáncer, ya que hay un porcentaje de CP que no eleva los valores de PSA por encima de los valores de referencia, hay falsos positivos y negativos, de hecho, en Reino Unido, lo han retirado de la práctica clínica.

Hace unos años se publicaron los datos de dos grandes estudios randomizados, comenzados en 1993. Se diseñaron para evaluar la eficacia y el impacto del PSA en la mortalidad por CP, pero no demostraron ninguna disminución de la mortalidad. Estos estudios fueron los siguientes:

- Estudio PLCO (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial).
- Estudio ERSPC (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer).

Posteriormente, en 2016, se realizó una revisión sistemática, utilizando un metaanálisis abierto de los ensayos de detección de PSA disponibles, concluyendo que sus resultados sugieren una pequeña reducción de la mortalidad por CP debido a su detección por el PSA (Rahal et al., 2016).

### **1.3.2. Examen digital del recto (DRE)**

En esta prueba puede que ante una palpación prostática normal no sea excluyente la presencia de un posible foco de cáncer (Quinn et al., 2018).

Si en el resultado del PSA o en el tacto rectal aparecen anomalías, se deberá realizar una ecografía transrectal y una biopsia de próstata para obtener un diagnóstico que excluya o confirme la presencia de cáncer (Halpern et al., 2018).

### **1.3.3. Ecografía transrectal**

Esta prueba permite la visualización de la próstata y de las vesículas seminales al introducir una sonda que emite ultrasonidos a través del ano permitiendo la detección de algunos tumores que se sitúan en el interior de la próstata, pero como no todos los cánceres se pueden visualizar con la ecografía transrectal, su mayor utilidad es la de guiar para la realización de biopsias prostáticas (Tang et al., 2018; Skouteris et al., 2018; Joshi et al., 2020).

### **1.3.4. Biopsia de próstata**

Constituye la prueba concluyente en el diagnóstico del CP. Para ello se obtienen muestras de tejido prostático que serán analizadas por un anatomopatólogo, confirmando la ausencia o presencia de afectación por cáncer (Huang et al., 2019; Kuliš et al., 2020). En el caso de que se encuentren células cancerosas, el patólogo les asignará un grado que a menudo se expresa como Gleason score (Streicher et al., 2019).

Una vez diagnosticada la lesión, se determina la extensión de la enfermedad mediante una serie de pruebas:

### **1.3.5. TC (Tomografía Computerizada) o escáner**

Es una prueba radiológica que determina si el cáncer ha llegado a zonas distintas de la glándula prostática, produciendo una afectación a las vesículas seminales o si ha producido una invasión a los ganglios linfáticos que se relacionan con la próstata. (McEwan et al., 2019).

### **1.3.6. Gammagrafía ósea**

Es una exploración de alta sensibilidad para determinar la existencia de metástasis óseas, por las que el CP tiene particular afinidad (Park et al., 2019).

Con los resultados obtenidos de las pruebas anteriores, los médicos realizan la clasificación del estadio TNM y la clasificación de D'Amico.

## **1.4. Epidemiología**

A nivel mundial, el CP es la segunda neoplasia más diagnosticada en los hombres, es la sexta causa de muerte específica por cáncer en todo el mundo y la quinta causa en general (6.6% del total de muertes en los hombres) en todo el mundo. En 2018, se diagnosticaron 1.276.106 casos nuevos, causando 358.989 muertes, lo que representa el 3.8% de todas las muertes causadas por cáncer en hombres y el 7.1% de todos los cánceres en hombres (Rawla, 2019; Plata Bello et al., 2014). A medida que la incidencia de CP continúa creciendo, se esperan 1.392.797 casos nuevos en 2020 (Rivera-Izquierdo et al., 2020). Se trata de un tumor con una incidencia muy elevada, principalmente en países desarrollados, pero con una mortalidad moderada (Ferlay et al., 2019). Las tasas de mortalidad por CP en la mayoría de los países occidentales, incluida América del Norte, así como Europa occidental y septentrional, han disminuido constantemente (Taitt, 2018).

En los últimos 20 años se ha producido un aumento progresivo de la incidencia mundial de esta enfermedad probablemente secundaria a un progresivo envejecimiento de la población y una disminución de la mortalidad debido a una mejora de las técnicas de diagnóstico (Plata Bello et al., 2014). En la actualidad, la tasa de supervivencia relativa a 5 años para los pacientes diagnosticados con la enfermedad localizada, es de casi el 100%, independientemente de si los pacientes reciben terapia o no (Shao et al., 2011).

En Estados Unidos, el CP es la segunda causa principal de muerte por cáncer en este país (Kimura et al., 2018). La Sociedad Americana Contra El Cáncer estimó que para 2019 en los Estados Unidos se diagnosticarían alrededor de 174.650 casos nuevos de CP y se reportarían 31.620 muertes como consecuencia de este cáncer (Sociedad Americana Contra el Cáncer, visitado 18/01/2019). Para el año 2020, la Sociedad

Americana Contra El Cáncer estima que en los Estados Unidos se diagnosticarán unos 191.930 casos nuevos de CP y se producirán 33.300 muertes causadas por este cáncer (Sociedad Americana Contra el Cáncer, visitado 25/02/2020). Aproximadamente 1 de cada 9 hombres será diagnosticado con CP en el transcurso de su vida, siendo los hombres de edad avanzada y los hombres de origen africano, los que tienen mayor probabilidad de desarrollar CP (Ferlay et al., 2019).

En Europa representa el 12% de los casos de cáncer de nuevo diagnóstico (Cózar et al., 2013). Tanto en Europa como en España se ha convertido en el primero en número de diagnósticos (436.500 en Europa en 2012 y 32.641 en España en 2014) (Asociación Española Contra el Cáncer, visitado 25/02/2020).

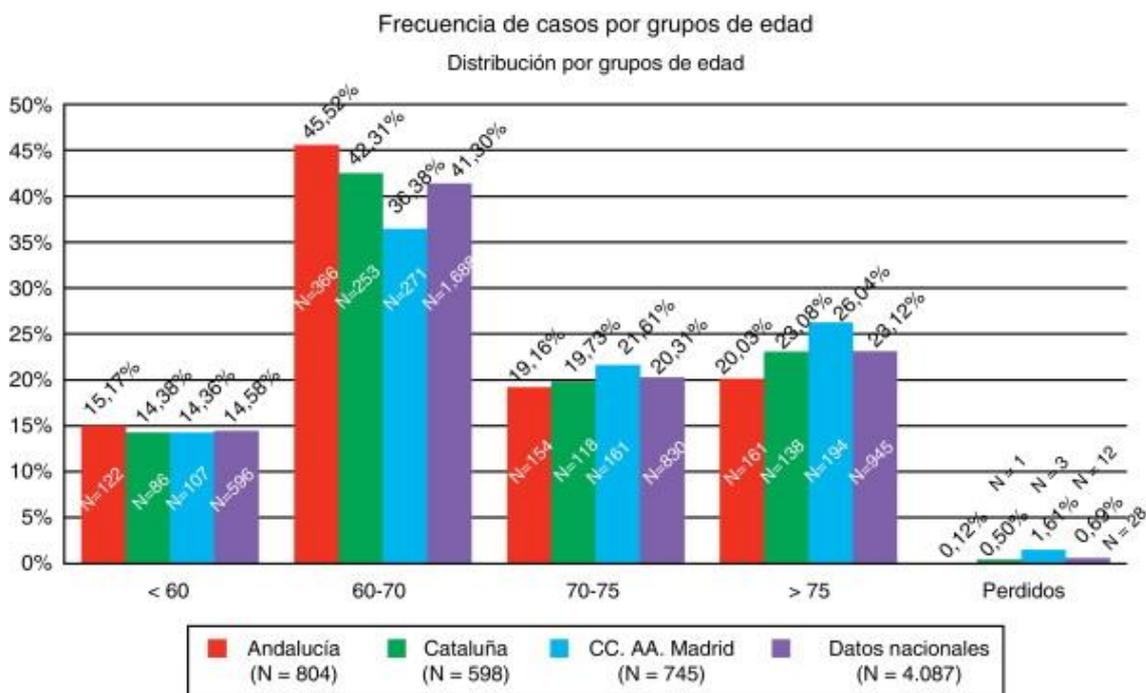
Desde que se comenzó a utilizar la determinación del PSA en sangre, la incidencia del cáncer se ha elevado, pero también la supervivencia, pues se diagnostican y se tratan tumores muy pequeños con un excelente pronóstico, además de mejorar los tratamientos (Larrañaga et al., 2010; Allemani et al., 2015).

En España, se realizó un estudio sobre la mortalidad de CP con hombres de todas las edades, para ello se utilizaron los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística, en el que se informó de las defunciones por CP en el período 2010-2014, dando como resultado un total de 29.566 defunciones, de las cuales un 6% fueron hombres menores de 65 años (Rodríguez-Sánchez et al., 2019).

En el año 2012, España presentó una tasa de incidencia ligeramente inferior a la media europea (103.4 versus 110.8/100.000). Como en muchos países de occidente, la incidencia aumentó de forma drástica desde principios de los años 90 como consecuencia de la introducción y uso del test del PSA. Se estima que en España la tasa de incidencia ajustada a la población estándar europea pasó de 54.1/100.000 habitantes en el período de 1993-1997 a 96.4/100.000 habitantes en el periodo de 2003-2007. En este último periodo, las tasas de incidencia ajustadas a la población mundial estándar variaron entre 44.1/100.000 habitantes en Granada y 73.8/100.000 habitantes en el País Vasco, debiéndose estas diferencias al distinto grado de utilización del test del PSA que a diferencias reales en la incidencia (Asociación Española Contra el Cáncer, visitado 25/02/2019).

En el primer registro nacional de CP en España, se calculó una incidencia de 82.27 casos/100.000 varones, calculándose la incidencia por estimación directa en

registros hospitalarios de Andalucía, Cataluña y la Comunidad de Madrid que abarcan una buena proporción de la población masculina del país. En este estudio podemos observar que el 71% de los pacientes tenían más de 65 años, justo cuando se les diagnosticó, sin embargo, en menores de 60 años (14.6%), el porcentaje fue escaso. Esto coincide con estudios previos. La edad media para el diagnóstico es similar a la registrada en EE.UU. en las bases de datos SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) y CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor) (Cózar et al., 2013).



**Figura 2:** Frecuencia de casos por grupos de edad.

**Fuente:** Registro Nacional del CP 2010 en España (Cózar et al., 2013).

En Granada, en 1985, se creó El Registro de Cáncer de Granada adscrito a la Escuela Andaluza de Salud Pública. Este registro recoge para el periodo 2010-2012 los cánceres más frecuentes por localizaciones anatómicas específicas en los hombres, entre los que se encuentran, los de piel no melanoma, próstata y pulmón. Este orden de frecuencia es muy similar al de otros registros de cáncer de poblaciones españolas. Se ha comprobado, que las tasas de incidencia de la mayoría de los cánceres, están más aumentadas en el norte que en el sur de España. A lo largo del tiempo de actividad del Registro de Cáncer de Granada se ha observado un cambio en el orden de frecuencia. En los hombres, ha sido más relevante la disminución en la frecuencia del cáncer de estómago, incorporándose a las primeras posiciones el CP (Registro de Cáncer de

Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública, Consejería de Salud, Junta de Andalucía, visitado 12/12/2019).

**Tabla 1.** Incidencia de cáncer en la provincia de Granada, 2011-2013. Hombres.

Número de casos, tasas brutas, estandarizadas (población europea) por 100.000 hab., tasas acumulativas (0-74 años) por 100 habitantes. Seis localizaciones más frecuentes					
CIE-10	Nº casos	Tasa bruta	Tasa estandarizada (pob. eur)	Tasa acumulativa (0-74 años)	
<b>Piel no melanoma</b>	2.262	164.8	131.6	9.7	1 de cada 10
<b>Próstata</b>	1.422	103.6	89.3	8.7	1 de cada 11
<b>Colon-recto</b>	1.020	74.3	60.8	4.9	1 de cada 20
<b>Pulmón</b>	992	72.3	59.6	5.0	1 de cada 20
<b>Vejiga</b>	839	61.1	50.0	4.2	1 de cada 24
<b>Estómago</b>	226	16.5	13.6	1.1	1 de cada 91

**Fuente:** Registro de Cáncer de Granada (visitado 12/12/2019).

Debido a la alta incidencia del CP, su prevención primaria se ha convertido en uno de los principales retos sanitarios para disminuir los impactos personales, económicos y sociales que conlleva (Ferrís-I-Tortajada et al., 2011).

#### 1.4.1. Causas y factores de riesgo

El CP es una enfermedad multifactorial en la que varios estudios ponen de manifiesto el papel tan importante que ejerce el medioambiente y la predisposición genética sobre la aparición y desarrollo de esta enfermedad entre otros factores como vamos a detallar a continuación (Layne et al., 2019):

- **Factores genéticos**

Generalmente, la enfermedad oncológica es causada por múltiples mutaciones genéticas que se producen durante la senescencia celular (debido a mutágenos biológicos, físicos o químicos). El CP se puede dividir en tres grupos, hereditarios, familiares y esporádicos. Más del 85% son esporádicos, donde la historia familiar es

negativa, y sólo del 10-15 % están determinados genéticamente, este tipo de CP aparece con más frecuencia en hombres de edad más joven (43% < 55 años, 34% < 70 años y 9% < 85 años) (Kral et al., 2011). Se han identificado varios genes que predisponen a esta patología. El CP familiar, en su mayoría presenta mutaciones alélicas de baja penetrancia, afectando a dos o más hombres de una misma familia, los hombres que tienen un primer grado en relación con el cáncer de mama, parecen tener un riesgo 1.4 veces mayor de desarrollar CP, mientras que el CP hereditario, presenta mutaciones de alta penetrancia que se transmiten de forma autosómica dominante afectando a tres o más hombres en una familia en tres períodos sucesivos generacionales, comprendiendo un 5% de los casos. (Kral et al., 2011; Ferrís-I-Tortajada, García-I-Castell et al., 2011; Adjakly et al., 2015).

- **Factores constitucionales: edad**

Constituye uno de los factores de riesgo más importantes. Existe una relación directamente proporcional entre el aumento de edad con el incremento de riesgo de CP (Malik et al., 2018). La gran mayoría de los casos se diagnostican a partir de los 65 años (entre el 62-85%), mientras que menos del 0.6% de los casos son diagnosticados antes de los 45 años (Ferrís-I-Tortajada, García-I-Castell et al., 2011). Los datos que se han recopilado por el Instituto Nacional del Cáncer, EE.UU., Dentro de la Epidemiología de Vigilancia y los Resultados Finales (SEER), informan que entre los 55 a 64 años se diagnostica un 30.7%, de 65 a 74 años un 35.3%, de 75 a 84 años un 19.9% y mayores de 85 años un 4.4%, siendo la edad promedio para diagnosticar el CP en los hombres de 67 años (Grozescu et al., 2017). En la población blanca de EE.UU., entre los 75-79 años, existe un riesgo 130 veces mayor de desarrollar CP que entre los 45-49 años. Esta gran diferencia, además del factor edad, también se debe al incremento de la realización del test del PSA y al examen rectal a partir de los 50 años. La introducción de estas pruebas ha dado lugar a un aumento del 50% de los casos en los varones con edad de 50-59 años. La resistencia innata que ofrecen las células prostáticas a los factores de riesgo cancerígenos y el lento transcurso de la carcinogénesis prostática, se ve reflejado en el incremento de riesgo asociado con la edad (Ferrís-I-Tortajada, García-I-Castell et al., 2011; Perdana et al., 2016).

- **Factores étnico-raciales y geográficos**

La incidencia anual de CP ajustada a la edad, presenta grandes diferenciaciones entre países y grupos étnico-raciales. En América se encuentran las tasas más elevadas de incidencia, morbilidad y mortalidad a nivel mundial, llegando a superar los 270 casos nuevos/100.000 hombres/año entre los hombres afroamericanos de EE.UU. e islas caribeñas de Trinidad, Tobago, Martinica y Jamaica (Rebbeck, 2018; Ferrís-I-Tortajada, García-I-Castell et al., 2011).

Las tasas de incidencia más bajas de todo el mundo las presenta Asia, pero además existen divergencias entre sus países. Japón e Israel, los más occidentalizados, presentan tasas de 20-50 casos nuevos/100.000 varones/año; mientras que las más bajas pertenecen a India, Tailandia, Pakistán y China, con tasas que oscilan entre 1.4 y 8.4 casos nuevos/100.000 hombres/año.

En Europa, durante el año 2008, se diagnosticaron 382.300 pacientes, correspondiendo a una tasa de incidencia estimada de 93.4 casos nuevos/100.000 varones, de los cuales, fallecieron 89.300 enfermos. Al comparar con los datos obtenidos en 1995, 47.4 casos nuevos/100.000 varones, observamos un incremento elevado de la incidencia, llegando casi a duplicarla. En nuestro continente, la variación de incidencia también es elevada entre regiones y países (Tabla 2). Respecto a los países, hay una gran diferencia entre Irlanda con 183.1 y Moldavia con 32.3 casos nuevos/100.000 varones. España ocupa un lugar intermedio con 88.9, entre Italia con 91.2 y Portugal y Malta con 76.6 casos/100.000 varones (Ferrís-I-Tortajada, García-I-Castell et al., 2011).

**Tabla 2:** Variabilidad en la incidencia de CP en Europa en 2008.

<b>Europa y regiones</b>	<b>Incidencia</b>
<b>Europa</b>	93.4
<b>Europa occidental</b>	142.3
<b>Europa norte</b>	131.3
<b>Europa sur</b>	78.7
<b>Europa central/oriental</b>	42.0
<b><u>Países con mayor incidencia</u></b>	
<b>Irlanda</b>	183.1
<b>Francia</b>	178.7
<b>Noruega</b>	172.7
<b>Suecia</b>	168.6
<b>Islandia</b>	153.3
<b>Bélgica</b>	152.9
<b>Finlandia</b>	145.3
<b>Suiza</b>	137.1
<b>Alemania</b>	125.6
<b>Austria</b>	122.6
<b><u>Países con menor incidencia</u></b>	
<b>Moldavia</b>	23.3
<b>Ucrania</b>	27.7
<b>Albania</b>	30.7
<b>Grecia</b>	31.1
<b>Rumanía</b>	32.0
<b>Montenegro</b>	31.9
<b>Serbia</b>	32.9
<b>Macedonia</b>	33.9
<b>Federación rusa</b>	34.3
<b>Bulgaria</b>	35.6

(\*): tasa de incidencia por 100.000 varones

**Fuente:** Factores de riesgo constitucionales en el CP (Ferrís-I-Tortajada, García-i-Castell et al., 2011).

Estas diferencias tan grandes de riesgo que se asocian a factores étnico-geográficos se pueden explicar por los siguientes mecanismos subyacentes: a) la determinación sistemática del PSA y del tacto rectal a partir de los 50 años de edad; b) las diferencias en la esperanza de vida media entre países industrializados y subdesarrollados; c) los polimorfismos genéticos comunes en etnias predominantes en regiones geográficas, como en los Estados Unidos, en el que los hombres afroamericanos tienen un 60% más riesgo de desarrollar CP que sus compatriotas blancos. Esta disparidad parece estar relacionada con los polimorfismos en los genes implicados principalmente en la regulación hormonal y el desarrollo de la próstata; y d) la influencia de los factores socioeconómicos y culturales, destacando los hábitos nutricionales, por su estrecha correlación entre los factores dietéticos y la carcinogénesis (Ferrís-I-Tortajada, García-I-Castell et al., 2011; Adjakly et al., 2015; Rebbeck, 2017).

- **Factores hormonales**

Los andrógenos intervienen en el crecimiento, desarrollo y maduración de la próstata, afectando a la proliferación y a la diferenciación de su epitelio. Los andrógenos más importantes son la testosterona, principal andrógeno circulante, y la dihidrotestosterona, principal andrógeno tisular. Numerosos estudios prospectivos han investigado la función de los andrógenos sobre el CP, sin embargo, muy pocos han podido demostrar que niveles séricos elevados de andrógenos en hombres, tengan un riesgo más elevado de desarrollar la enfermedad, como uno de los estudios más importantes que hay sobre la influencia de los andrógenos en el desarrollo del CP, el Prostate Cancer Preventive Trial (Thompson et al., 2003).

Respecto a los estrógenos, hay estudios que respaldan su influencia en la carcinogénesis de próstata (Härkönen et al., 2004; Risbridger et al., 2003; Dobbs et al., 2019; Ozten et al., 2019). En los hombres, los niveles de testosterona circulante disminuyen con la edad en mayor medida que el estradiol circulante, dando lugar a una proporción elevada de estradiol respecto a la testosterona, coincidiendo con el mayor riesgo de CP al envejecer. Sin embargo, a pesar de la fuerte evidencia preclínica, los estudios epidemiológicos no han establecido asociaciones entre los niveles de estrógeno circulante y el riesgo de CP (Tang et al., 2018). Lo mismo ocurre con la hormona sexual ligada a la globulina, en el caso de la insulina, algunos estudios parecen exponer que el

hiperinsulinismo podría ser un factor de riesgo para la carcinogénesis prostática (Ferrís-I-Tortajada, García-I-Castell et al., 2011).

- **Factores antropométricos**

La obesidad se relaciona con grandes alteraciones en las vías metabólicas, hormonales e inflamatorias que pueden tener consecuencias en el desarrollo de CP avanzado (Dickerman et al., 2019). Se ha visto una relación entre el índice de masa corporal (IMC) y las hormonas sexuales, por este motivo el IMC se ha investigado en numerosos estudios epidemiológicos relacionados con el CP. Estudios de casos-controles no hallan una relación directa, pero los prospectivos informan sobre asociaciones positivas entre el IMC y la incidencia y mortalidad de esta enfermedad (Fesinmeyer et al., 2009; Kaaks et al., 2010; Hernández et al., 2009; Schuurman et al., 2000; Macinnis et al., 2003). En 2010, se realizó un metaanálisis que proporcionó la primera evaluación cuantitativa de la evidencia acumulada hasta la fecha, de 26 estudios de una población de 1.302.246 hombres de diferentes países, con diferentes diseños de estudio. Mostró un riesgo mayor de 15 a 21% de CP mortal o recurrencia bioquímica, y se estimó que de 12 a 20% de las muertes por CP podrían atribuirse al sobrepeso y la obesidad (Cao et al., 2011). En contraposición a todos los estudios anteriores, un estudio realizado por Pérez-Cornago et al., (2017), obtuvieron resultados opuestos, donde los hombres con mayor IMC y porcentaje de masa grasa, tuvieron menor riesgo de CP.

- **Factores de exposición ambiental**

- Tabaquismo: La exposición al humo de la combustión del tabaco se considera agente cancerígeno (Malik et al., 2018). Un metaanálisis (Huncharek et al., 2010) encontró una asociación entre la exposición al humo del tabaco y el aumento de incidencia y mortalidad de CP. Se analizaron 24 estudios epidemiológicos de cohortes que constaban de (n=21.579 enfermos), se observó que al clasificar por número de cigarrillos fumados, los fumadores actuales mostraban un riesgo entre el 11 y el 22% más elevado con respecto a los no fumadores, y de un 9% con los ex-fumadores, siendo estas diferencias significativas. Respecto a la mortalidad, los fumadores activos también presentaron diferencias significativas, con un aumento del riesgo del 14% respecto a los

no fumadores, incrementándose al 24 y al 30% para los más adictos (Ferrís-I-Tortajada, Berbel-Tornero et al., 2011).

- Infecciones e inflamaciones prostáticas: los estudios epidemiológicos han encontrado como la infección prostática y la resultante inflamación crónica, influyen en la patogenia y progresión del CP (Doat et al., 2018). Los agentes infecciosos pueden influir en la carcinogénesis mediante los siguientes mecanismos: a) incorporando oncogenes víricos en el genoma del portador; b) inhibiendo los genes supresores tumorales; c) estimulando señales proliferativas; y d) suprimiendo el sistema de vigilancia inmunológica. La prostatitis crónica que se genera como consecuencia de las enfermedades de transmisión sexual, se asocia con un mayor riesgo de CP y con un peor resultado en el tratamiento, sin embargo, ningún patógeno específico se ha relacionado como agente causante de la enfermedad (Wagenlehner et al., 2007).

- Cadmio y plaguicidas: un metaanálisis sobre 29 estudios epidemiológicos (Sahmoun et al., 2005), encontró un ligero incremento de la incidencia de CP asociado a la exposición al cadmio. Toxicológicamente se ha encontrado una mayor concentración tisular de cadmio en el CP que en la hipertrofia prostática benigna, con cantidades superiores en los cánceres de mayor grado histológico, estudios más recientes así lo corroboran (Xiang et al., 2019, Kolluru et al., 2019; Chandrasekaran et al., 2020). Respecto a los plaguicidas, en una revisión publicada en 2008, comparando (n=6.214 veteranos de la guerra del Vietnam expuestos al plaguicida “agente naranja”) con respecto a (n=6.930 veteranos no expuestos), los autores encontraron el doble de casos de CP entre los expuestos respecto a los no expuestos (239 vs. 124), así como un mayor riesgo de presentar un Gleason entre 8-10 (21.8% vs. 10.5%) y una mayor probabilidad de desarrollar metástasis entre los expuestos (13.4% vs. 4%). Sin embargo, un estudio asoció la exposición al Agente Naranja con una disminución del riesgo de muerte en hombres que recibían terapia de privación de andrógenos para el CP avanzado (Etheridge et al., 2019). El estudio Agricultural Health Study (Alavanja et al., 2005), realizado en EE.UU. entre 1993 y 2002, constituye uno de los mayores estudios prospectivos de cohortes (n=89.658 personas). Esta investigación, encontró un riesgo del 14% de desarrollar CP entre los hombres que utilizaban plaguicidas respecto a los que no. Un metaanálisis posterior, concluyó un aumento de riesgo de CP a los plaguicidas (Krstev et al., 2019) al igual que el estudio realizado por Silva et al., (2016). Un estudio, buscó asociación entre el riesgo de CP agresivo con el uso de 39

plaguicidas, encontrando sólo un riesgo significativamente elevado de CP agresivo entre los usuarios de dimetoato (Pardo et al., 2020).

- **Factores dietéticos**

El impacto de la dieta sobre el crecimiento del cáncer fue descrito por primera vez en estudios de referencia a principios del siglo XX por investigadores como Peyton Rous (Rous, 1914).

Un gran número de estudios epidemiológicos y moleculares han llegado a establecer una relación entre la dieta y el CP, sobre todo para los cánceres que son más agresivos. A pesar de esto, el papel de los componentes específicos de la dieta en el desarrollo y la progresión de CP todavía no está claro. En 2007, la Fundación de Investigación del Cáncer Mundial/Instituto Americano para la Investigación del Cáncer, informó que una dieta rica en alimentos que contienen licopeno como los tomates o selenio tiene un efecto protector contra el CP, mientras que las dietas con alto contenido en calcio se han asociado con un mayor riesgo de CP (Labbé et al., 2015).

El impacto de la dieta sobre la progresión del CP se ha evaluado en varios modelos de ratón. Se ha demostrado que una dieta alta en carbohidratos y grasa aumenta el crecimiento de xenoinjertos de células de CP humanos en ratones. Del mismo modo, en ratones con una dieta rica en  $\omega$ -3 se produce una reducción del crecimiento histopatológico del CP y aumenta la supervivencia, sin embargo, los ratones alimentados con una dieta rica en  $\omega$ -6, dan un resultado opuesto. También se ha observado una acumulación de colesterol esterificado en el CP de alto grado. Estos resultados, demuestran que la dieta es un factor de riesgo para desarrollar CP, para su progresión y metástasis. La evidencia creciente implica dietas específicas con componentes adecuados para disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad y su progresión (Labbé et al., 2015; Peisch et al., 2017).

Entre todos estos factores de riesgo, vamos a centrarnos en los factores genéticos y dietéticos así como en el estrés oxidativo que parece ejercer un papel de gran importancia en el desarrollo y evolución de esta enfermedad (Ax et al., 2014). El estrés oxidativo tiene lugar a raíz de un desequilibrio entre la protección antioxidante y las especies reactivas de oxígeno (ROS) que se producen por los agentes prooxidantes. Las ROS son fuertes agentes oxidantes que causan daño celular a los componentes celulares

cuando los niveles están elevados (Oberley, 2002; Floriano-Sánchez et al., 2009). El manejo y la prevención del estrés oxidativo dependen del funcionamiento de los sistemas de defensa antioxidantes endógenos y exógenos, los cuales se pueden ver afectados por la variación genética individual. Ante una situación de estrés oxidativo, el organismo da una respuesta con los mecanismos de defensa antioxidante, entre los que se encuentran las actividades enzimáticas, pero en algunas ocasiones esta respuesta puede que no sea suficiente, desencadenándose diferentes procesos fisiopatológicos. Por otro lado los antioxidantes exógenos obtenidos de la dieta juegan un importante papel en la prevención y disminución del estrés oxidativo (Stevens et al., 2008). Veamos a continuación el papel de los antioxidantes exógenos procedentes de la Dieta Mediterránea y seguidamente el de los antioxidantes endógenos.

## **2. ALIMENTACIÓN Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

La primera vez que se sugirió que la alimentación podía llegar a desempeñar un papel en el inicio del CP, data del año 1991, cuando Muir et al. demostraron que la población japonesa y china que emigraban a los Estados Unidos tenían una mayor incidencia de CP frente al resto de población masculina residentes en su región de origen y semejante incidencia a la de la población estadounidense. Esto derivó en la hipótesis de que los cambios ambientales, principalmente en la dieta, podrían explicar un incremento en las tasas de incidencia (Adjakly et al., 2015; Muir et al., 1991). Desde entonces numerosos estudios científicos han tratado de encontrar asociaciones significativas entre la dieta, ciertos alimentos o componentes de los mismos e incluso ciertos patrones de alimentación como el de la dieta mediterránea, con el riesgo de desarrollar CP, su progresión, agresividad y/o mortalidad.

El último informe publicado por el Proyecto de Actualización Continua (CUP) del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer Internacional (WCRF), que se publicó en mayo de 2018, ha sido el tercer análisis exhaustivo desde 1997 del cuerpo de investigación mundial disponible; el primer y el segundo informe de expertos, se publicaron en 1997 y 2007. Dicho informe constituye el análisis global más riguroso y sistemático sobre toda la investigación científica que está disponible actualmente en relación a cómo ciertos factores del estilo de vida, fundamentalmente dieta, mantenimiento de un peso corporal adecuado y actividad física, afectan al riesgo de

desarrollar CP, y la mayor fuente a nivel mundial acerca de la investigación científica en prevención y supervivencia del cáncer a través de dichos factores (WCRF/AICR CUP report, 2018).

Las conclusiones de dicho proyecto han tenido por objeto actualizar las Recomendaciones del Cáncer originalmente publicadas en el Segundo Informe de los Expertos, titulado “Alimentación, nutrición y la prevención del cáncer: una perspectiva mundial para la Investigación del Cáncer”, proyecto conjunto del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer y del Instituto Americano de Investigación sobre el Cáncer (AICR) (WCRF/AICR CUP report, 2018; WCRF/AICR CUP, 2007).



**Figura 3:** Recomendaciones para la prevención del cáncer.

**Fuente:** World Cancer Research Fund International /American Institute for Cancer Research Continuous Update Project: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer, 2018. (Visitado 10/02/2020).

Para su elaboración se recopilaron y analizaron investigaciones científicas de todo el mundo y se incorporaron a una base de datos que es sistemáticamente revisada por el equipo del Imperial College de Londres. Posteriormente y de forma independiente, todas estas evidencias recopiladas y revisadas, fueron evaluadas e interpretadas por un Panel de Expertos constituido por científicos de renombre mundial

con objeto de arrojar conclusiones de solidez científica acerca de qué factores del estilo de vida incrementan o disminuyen el riesgo de desarrollar CP (WCRF/AICR CUP report, 2018).

Las conclusiones finalmente publicadas por este Panel de Expertos se resumen a continuación. Sus hallazgos modifican algunas de las conclusiones del Segundo Informe de los Expertos, sin embargo todavía no se descarta que en el futuro se publiquen nuevos estudios que aclaren el efecto de determinados alimentos o nutrientes en el CP.

## **2.1. Nutrientes y Cáncer de Próstata**

### **2.1.1. Vitamina A, carotenoides: licopeno y $\beta$ -caroteno.**

La vitamina A es un término genérico que se refiere a los compuestos solubles en grasa que se encuentran como vitamina A preformada (retinol) en productos animales incluyendo productos lácteos, cereales fortificados, hígado y aceites de pescado y como carotenoides provitamina A en frutas y verduras. Las tres formas activas de vitamina A en el cuerpo son el retinol, la retina y el ácido retinoico (Tanumihardjo et al., 2016). El cuerpo puede convertir el retinol en retina, que a su vez puede oxidarse a ácido retinoico, que es la forma de vitamina A conocida por regular la transcripción de genes (Coyle et al., 2017; Pohl et al., 2020). Retinol, retina, ácido retinoico y compuestos relacionados se conocen como retinoides. El  $\beta$ -caroteno y otros carotenoides alimenticios que el cuerpo puede convertir en retinol se conocen como carotenoides provitamina A. Los carotenoides forman un grupo de más de 750 pigmentos naturales que son sintetizados por plantas, algas y bacterias fotosintéticas, siendo la fuente de los colores amarillo, naranja y rojo de muchas plantas. Las frutas y verduras aportan la mayoría de los 40 a 50 carotenoides que se encuentran en la dieta humana. Los carotenoides dietéticos más comunes son el  $\alpha$ -caroteno, el  $\beta$ -caroteno, la  $\beta$ -criptoxantina, la luteína, la zeaxantina y el licopeno. El  $\alpha$ -caroteno, el  $\beta$ -caroteno, el  $\gamma$ -caroteno y la  $\beta$ -criptoxantina son carotenoides provitamina A, lo que significa que el cuerpo puede convertirlos en retinol (Ueda et al., 2019). La luteína, la zeaxantina y el licopeno son carotenoides no provitamina A porque no pueden convertirse en retinol. La vitamina A regula el crecimiento y la diferenciación de casi todas las células del cuerpo

humano. La vitamina A desempeña importantes funciones en el desarrollo embrionario, la formación de órganos durante el desarrollo fetal, las funciones inmunitarias normales y el desarrollo y la visión oculares (Messina et al., 2019; Micronutrient Information Center, 2015, visitado el 13/02/2020).

El licopeno es un fitoquímico perteneciente a un grupo de pigmentos conocidos como carotenoides. Se caracteriza por ser de color rojo, de carácter lipofílico y por encontrarse de forma natural en muchas frutas y verduras; siendo los tomates y productos a base de tomate los que contienen las mayores concentraciones de licopeno biodisponible (Holzapfel et al., 2013). Además constituye el carotenoide dietético más abundante. De todos los carotenoides, presenta la mayor concentración plasmática y el mayor potencial antioxidante. Predomina en los tejidos hormonodependientes como la próstata, donde se encuentra aproximadamente el 30% del total del licopeno corporal. Por ello ha sido muy estudiada su posible implicación en el CP (Ferrís-I-Tortajada et al., 2012). El consumo de licopeno y de alimentos ricos en licopeno se ha asociado a una reducción del riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, entre ellos el CP (Palozza et al., 2013).

La mayoría de los estudios *in vitro* demuestran un efecto quimiopreventivo del licopeno en las células prostáticas cancerígenas. Los mecanismos por los cuales se ha propuesto que actúa el licopeno son, entre otros: potente acción antioxidante y reducción del estrés oxidativo, inhibición de la proliferación celular e inducción de apoptosis además de propiedades antiinflamatorias. En cambio su efectividad *in vivo* no está completamente demostrada y los estudios clínicos de intervención realizados son todavía insuficientes y controvertidos (López-Guarnido et al., 2015; Holzapfel et al., 2013; Palozza et al., 2013).

El Tercer Informe de los Expertos concluyó que los alimentos que contienen licopeno probablemente reduzcan el riesgo de padecer CP pero el Panel de Expertos del CUP, no pudo arrojar ninguna conclusión a partir de los nuevos estudios evaluados; bien por ser estos de baja calidad, poco consistentes o bien por no constituir un número significativo de estudios como para llegar a una conclusión diferente a la aportada por el Segundo Informe de los Expertos. Por ello quedan clasificados dentro de la categoría "evidencia limitada-no concluyente" (WCRF/AICR CUP report, 2014).

Un estudio prospectivo sugirió que una ingesta elevada de licopeno reducía el potencial agresivo del CP al inhibir la angiogénesis (Lopez-Guarnido et al., 2015).

2014	DIET, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND PROSTATE CANCER		
		DECREASES RISK	INCREASES RISK
STRONG EVIDENCE	Convincing		
	Probable		Body fatness (advanced prostate cancer) <sup>1,2</sup> Adult attained height <sup>3</sup>
LIMITED EVIDENCE	Limited – suggestive		Dairy products Diets high in calcium Low plasma alpha-tocopherol concentrations Low plasma selenium concentrations
	Limited – no conclusion	Cereals (grains) and their products, dietary fibre, potatoes, non-starchy vegetables, fruits, pulses (legumes), processed meat, red meat, poultry, fish, eggs, total fat, saturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, plant oils, sugar (sucrose), sugary foods and drinks, coffee, tea, alcoholic drinks, carbohydrate, protein, vitamin A, retinol, alpha carotene, lycopene, folate, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin C, vitamin D, vitamin E supplements, gamma-tocopherol, multivitamins, selenium supplements, iron, phosphorus, calcium supplements, zinc, physical activity, energy expenditure, vegetarian diets, Seventh-day Adventist diets, individual dietary patterns, body fatness (non-advanced prostate cancer), birth weight, energy intake	
STRONG EVIDENCE	Substantial effect on risk unlikely	Beta-carotene <sup>4,5</sup>	

- 1 Body fatness is marked by body mass index (BMI), waist circumference and waist-hip ratio. The effect was observed in advanced prostate cancer only.
- 2 Advanced in this report includes advanced, high grade, and fatal prostate cancers (see section 5.2).
- 3 Adult attained height is unlikely to directly influence the risk of cancer. It is a marker for genetic, environmental, hormonal, and also nutritional factors affecting growth during the period from preconception to completion of linear growth.
- 4 Includes both foods naturally containing the constituent and foods which have the constituent added.
- 5 The evidence includes studies using supplements at doses of 20, 30, and 50 mg/day.

© World Cancer Research Fund International dietandcancerreport.org

**Figura 4:** Dieta, Nutrición, Actividad Física y Cáncer de Próstata; **Fuente:** World Cancer Research Fund International /American Institute for Cancer Research Continuous Update Project Expert Report 2018: Diet, Nutrition, Physical Activity and Prostate Cancer. (Visitado 15/02/2020).

En relación al  $\beta$ -caroteno, el Panel de Expertos del CUP concluyó que el consumo de  $\beta$ -caroteno, ya sea en forma de suplementos (de 20, 30 o 50 mg al día) o a

través de alimentos, es poco probable que afecte al riesgo de desarrollar CP. La evidencia procedente de los estudios evaluados por el Panel no era lo suficientemente consistente con respecto a dicha asociación (WCRF/AICR CUP report, 2014).

### **2.1.2. Vitamina E, $\gamma$ -tocoferol y $\alpha$ -tocoferol.**

La vitamina E se presenta como un conjunto de ocho moléculas liposolubles con actividades antioxidantes: cuatro isoformas del tocoferol ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, y  $\delta$ -tocoferol) y cuatro isoformas del tocotrienol ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, y  $\delta$ -tocotrienol). Sólo la isoforma,  $\alpha$ -tocoferol, cubre las necesidades humanas de vitamina E y es la forma que predomina en la sangre y en los tejidos (Browne et al., 2019).

La función principal del  $\alpha$ -tocoferol en los humanos es como antioxidante liposoluble. Las grasas, que forman parte de todas las membranas celulares, son susceptibles al daño mediante la peroxidación lipídica provocada por los radicales libres. El  $\alpha$ -tocoferol es el único que puede captar los radicales peroxilo previniendo la reacción en cadena de la oxidación de los lípidos, además evita la oxidación de las grasas en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Micronutrient Information Center, 2015, visitado el 18/02/2020).

Las principales fuentes dietéticas de vitamina E son las frutas, verduras, el aceite y las nueces (López-Guarnido et al., 2015). Las ocho formas de vitamina E ( $\alpha$ ,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, y  $\delta$ -tocoferoles y  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, y  $\delta$ -tocotrienoles) se encuentran en los alimentos de origen vegetal, en cantidades variables (Micronutrient Information Center, 2015, visitado el 18/02/2020).

Estudios epidemiológicos sugieren que un estado nutricional deficitario en vitamina E puede estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar CP (Huang et al., 2003; Weinstein et al., 2012; Yang et al., 2013; Key et al., 2015). Sin embargo, estudios a gran escala realizados en humanos, con dosis elevadas de  $\alpha$ -tocoferol, han obtenido resultados bastantes decepcionantes y contradictorios (Mondul et al., 2016; Ballon-Landa et al., 2018; Vivarelli et al., 2019). Esto apunta a la necesidad de mejorar el conocimiento de las actividades biológicas de los diferentes isómeros de la vitamina E (Yang et al., 2013).

Se ha reconocido que las formas  $\gamma$  y  $\delta$  son más efectivas que el  $\alpha$ -tocoferol a la hora de capturar las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno (Lopez-Guarnido et al., 2015; Yang et al., 2013).

El Panel de los expertos del CUP no pudo arrojar ninguna conclusión acerca del papel de la vitamina E, procedente de la dieta o de suplementos, ni de los niveles circulantes en plasma de  $\gamma$ -tocoferol en el CP; concluyendo que la evidencia era limitada y no concluyente. En cambio para una baja concentración en plasma de  $\alpha$ -tocoferol concluyó que existe una evidencia limitada pero que sugiere un aumento del riesgo de CP (WCRF/AICR CUP report, 2014).

Es necesario por tanto más estudios que examinen la asociación entre la vitamina E y el CP y la relación dosis-efecto teniendo en cuenta la interacción con otros nutrientes (Lin et al., 2015).

### **2.1.3. Vitamina C**

La vitamina C, también conocida como ácido ascórbico, es una vitamina hidrosoluble comúnmente conocida por su actividad antioxidante. A diferencia de la mayoría de mamíferos y otros animales, los humanos no pueden producir ácido ascórbico, debiendo obtener la vitamina C a partir de su dieta. Abunda en frutas como la naranja, fresa, pomelo y el limón, así como en vegetales de hoja verde, tomate, patata y pimiento tanto rojo como verde (Micronutrient Information Center, 2015, visitado el 20/03/2020; López-Guarnido et al., 2015).

En diferentes estudios se ha observado que la vitamina C previene el daño oxidativo de las células al captar los radicales libres, reciclar la vitamina E e inhibir el crecimiento y viabilidad de las células prostáticas cancerosas (López-Guarnido et al., 2015; Willis et al., 2003).

El Panel de los expertos del CUP no pudo arrojar ninguna conclusión acerca del papel de la vitamina C en el CP concluyendo que la evidencia era limitada y no concluyente, bien por ser de baja calidad, poco consistente o bien por no constituir un número significativo de estudios como para poder llegar a una conclusión (WCRF/AICR CUP report, 2014).

Revisiones más actuales concluyen que parece poco probable que la vitamina C proteja frente al CP; pocos estudios epidemiológicos han encontrado asociación favorable, mientras que otros estudios no encuentran asociación (Lopez-Guarnido et al., 2015; Vance et al., 2013; Parent et al., 2018; Ballon-Landa et al., 2018).

#### **2.1.4. Selenio**

El selenio es un oligoelemento esencial que forma parte de al menos 25 selenoproteínas diferentes. Cuatro de ellas son glutatión peroxidasas; enzimas antioxidantes que protegen del daño oxidativo a biomoléculas tales como lípidos, lipoproteínas y ADN. Otras tres de estas selenoproteínas son tiorredoxinas reductasas, que entre otras funciones, se encargan de regenerar el ácido ascórbico a su forma antioxidante. Además las selenoproteínas participan en la producción de testosterona, importante regulador del crecimiento prostático, tanto normal como no normal (Vance et al., 2013; WCRF/AICR CUP, 2007).

Algunos estudios que han investigado el efecto de varios nutrientes en el CP han sugerido que el selenio es probablemente el más prometedor (Lopez-Guarnido et al., 2015; Willis et al., 2003). El factor más determinante de las concentraciones plasmáticas de selenio es la ingesta dietética. Las fuentes dietéticas de selenio incluyen pescado, carne, huevos y cereales de grano entero. A su vez el contenido en selenio de estos alimentos depende de la región geográfica (Dumont et al., 2006; Sager, 2006).

Comenzó a ser investigado como un potencial agente anticancerígeno a partir de 1949. Desde entonces se ha relacionado, tanto su ingesta dietética, como en forma de suplementos, con el riesgo y mortalidad de diversos tipos de cáncer (Vance et al., 2013; Ledesma et al., 2011; Schrauzer, 1976; Blot et al., 1993).

Las propiedades anticancerígenas frente al CP han sido evaluadas en estudios epidemiológicos y clínicos. Pero los efectos beneficiosos del mismo, tanto a través de su ingesta dietética como bajo la forma de suplementos, todavía no son concluyentes (Lopez-Guarnido et al., 2015).

En un metaanálisis realizado sobre 17 estudios adecuados para esta investigación, se estudió la asociación entre los niveles séricos de selenio y el riesgo de padecer CP. En el análisis de subgrupos de los estudios de casos y controles, se encontró una asociación inversa entre los niveles de selenio en suero y el riesgo de CP,

sin embargo estas correlaciones no se encontraron para los subgrupos que contenían estudios de cohortes, concluyendo que este estudio sugiere una relación inversa entre los niveles séricos de selenio y el riesgo de CP, pero se requieren estudios de cohortes adicionales y ensayos de control aleatorios basados en poblaciones no occidentales (Cui et al., 2017). Otro metaanálisis concluyó el efecto protector del selenio sobre el desarrollo del CP y su progresión a etapas avanzadas (Sayehmiri et al., 2018).

El Segundo Informe de los Expertos concluyó que la suplementación con 200 µg/día de selenio, probablemente redujera el riesgo de padecer CP, pero el Panel de Expertos del CUP, no pudo arrojar ninguna conclusión a partir de los nuevos estudios evaluados; bien por ser estos de baja calidad, poco consistentes o bien por no constituir un número significativo de estudios como para llegar a una conclusión diferente a la aportada por el Segundo Informe de los Expertos. Por ello quedan clasificados dentro de la categoría "evidencia limitada-no concluyente". En cambio para una baja concentración en plasma de selenio concluyó que existe una evidencia limitada pero que sugiere un aumento del riesgo de desarrollar CP (WCRF/AICR CUP report, 2014).

### **2.1.5. Zinc**

El zinc es un oligoelemento esencial a nivel celular, involucrado en procesos catalíticos, estructurales y reguladores. Desempeña funciones importantes en el crecimiento y desarrollo, en la respuesta inmune, en la función neurológica y en la reproducción. Todas las células mantienen una concentración celular de zinc y una distribución intracelular óptima para sus actividades normales. Esto se logra mediante procesos homeostáticos celulares. Se ha visto que el zinc, en la glándula prostática, está involucrado en el proceso de proliferación y regulación celular de la apoptosis. Las células epiteliales secretoras acinares de la zona periférica, son las células especializadas que acumulan zinc, siendo responsables de la función prostática principal de la producción y secreción de citrato. Todas las células de los mamíferos sintetizan citrato, esta síntesis es llevada a cabo por las mitocondrias donde se acumula para luego entrar en el ciclo de Krebs. De forma alternativa, como ocurre en las células en proliferación, el citrato mitocondrial se exporta al citosol, donde se metaboliza a acetilCoA para la biosíntesis de lípidos. En las células epiteliales de la próstata que producen citrato, este citrato mitocondrial no entra en el ciclo de Krebs y se exporta al citosol para la producción de líquido prostático, denominándose "producción neta de

citrato". Respecto a su función estructural, la pérdida de zinc desde las membranas biológicas, aumenta la susceptibilidad al daño oxidativo y deteriora la función de estas. En general, una disminución de zinc producirá efectos disfuncionales y citotóxicos. Se ha visto que un nivel elevado de zinc en las células epiteliales normales está notablemente disminuido en las células prostáticas malignas. (Micronutrient Information Center, 2015, visitado el 21/03/2020; Costello et al., 2016; Gutiérrez-González et al., 2018).

Las fuentes alimenticias de zinc, se encuentran en el marisco, en la carne, tanto roja como blanca, en los frutos secos, en las legumbres y en los huevos. En carnes, huevos y mariscos, la biodisponibilidad de zinc, es más elevada, debido a cierta ausencia de algunos compuestos que inhiben la absorción del zinc y a la presencia de aminoácidos específicos (cisteína y metionina) que aumentan su absorción. En los productos de grano entero y en las proteínas vegetales, la biodisponibilidad del zinc es menor por su contenido relativamente alto de ácido fítico (Micronutrient Information Center, 2015, visitado el 21/03/2020).

Los estudios realizados hasta ahora, no encuentran una asociación entre la ingesta de zinc y el CP, como nos muestra un metaanálisis que constó de 17 estudios (incluidos 3 cohortes, 2 casos y controles anidados, 11 estudios de casos y controles, y 1 ensayo clínico aleatorizado, con un total de n=111.199 participantes y n=11.689 CP) obteniendo un OR de 1.07 frente a un IC del 95%: 0.98-1.16 (Mahmoud et al., 2016). Sin embargo otro estudio que analizó los efectos del zinc como coadyuvante del Paclitaxel, fármaco quimioterapéutico de primera línea para el tratamiento del CP, observaron, que juntos inhibieron la proliferación y condujeron a la apoptosis de las células del CP y estudios recientes han identificado efectos antitumorales generalizados del zinc en varias líneas de células tumorales, especialmente en células de CP (Xue et al., 2019). Hay otro estudio que encontró resultados opuestos al efecto del zinc sobre el CP respecto al anterior, concluyendo que una mayor ingesta de zinc en la dieta podría aumentar el riesgo de tumores de bajo grado y localizados (Gutiérrez-González et al., 2018). Vemos que la mayoría de estudios realizados hasta hoy, han obtenido resultados en los que no han encontrado asociación entre la ingesta de zinc y el CP.

El Panel de los expertos del CUP no pudo arrojar ninguna conclusión acerca del papel del zinc en el CP concluyendo que la evidencia era limitada y no concluyente, bien por ser de baja calidad, poco consistente o bien por no constituir un número

significativo de estudios como para poder llegar a una conclusión. Por ello quedan clasificados dentro de la categoría "evidencia limitada-no concluyente" (WCRF/AICR CUP report, 2014).

### **3. DIETA MEDITERRÁNEA**

Desde hace siglos, la Alimentación Mediterránea está incluida en la cultura y el patrimonio de los países bañados por el Mar Mediterráneo, uniendo a sus habitantes, ya que la Dieta Mediterránea (DM), es mucho más que un patrón alimentario, es una valiosa herencia cultural que se ha transmitido de generación en generación a lo largo de su historia. Incluso a través de la etimología de la palabra, ya se puede dilucidar que la DM es mucho más que una pauta nutricional, su nombre deriva de la palabra griega *díaita* o estilo de vida (Instituto Europeo de la Alimentación Mediterránea, 2018, visitado 13/02/2020).

La UNESCO, que tampoco considera que la DM sea una mera recopilación de ciertos alimentos seleccionados, atribuye a los hábitos alimenticios típicos de la cuenca mediterránea un papel de promoción cultural merecedor de una mención especial (Bonaccio et al., 2012). Es por ello que el 16 de noviembre del 2010, fue declarada como Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad por el Comité Intergubernamental de la UNESCO para la Salvaguardia del Patrimonio Cultural Inmaterial. Los países que inicialmente presentaron su candidatura para inscribir a la DM en la Lista representativa del Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad fueron: España, Grecia, Italia y Marruecos. Pero se trató de una candidatura abierta a la adhesión y participación del resto de países del Mediterráneo que también comparten dicho patrimonio cultural; es por ello que posteriormente se adhirieron Chipre, Croacia y Portugal (Instituto Europeo de la Alimentación Mediterránea, 2018, visitado 13/02/2020).

El patrón dietético tradicional de la DM es aquel típico de las regiones mediterráneas, especialmente Creta y otras partes de Grecia, el sur de Italia y España.

Las principales características que definen a este patrón dietético son: un elevado consumo de alimentos de origen vegetal, como son las legumbres, cereales, verduras y hortalizas, frutas, frutos secos, semillas y aceitunas ; el empleo del aceite de oliva como principal grasa, junto con el consumo de alto a moderado de pescado y marisco;

consumo moderado de huevos, aves de corral y productos lácteos (en forma de yogur y queso); consumo ocasional de carnes rojas y consumo moderado de alcohol en forma de vino, principalmente durante las comidas (Bach-Faig et al., 2011).

Las comidas suelen ir acompañadas de pan de grano entero. Las legumbres y hortalizas se consumen en grandes cantidades tanto en platos cocinados y sopas, como en ensaladas, las cuales siempre son preparadas con aceite de oliva. El queso se suele agregar a la mayoría de las ensaladas y verduras cocinadas y la carne, al ser cara, solía ser rara vez consumida, mientras que el consumo de pescado dependía de la proximidad al mar (Trichopoulou et al., 2000).



**Figura 5:** Pirámide de la Dieta Mediterránea.  
**Fuente:** Fundación Dieta Mediterránea, (visitado 13/02/2020)

Pero además, la DM se caracteriza por la utilización de ingredientes procedentes de la agricultura local, poco procesados, frescos y de temporada, con recetas y formas de cocinar propias de cada lugar, donde frecuentemente se hacen comidas compartidas, celebraciones y tradiciones, que unido a una práctica de ejercicio físico diario moderado favorecido por un buen clima, completan este estilo de vida tan saludable (Instituto Europeo de la Alimentación Mediterránea, 2018, visitado 14/02/2020).

Esta Alimentación Mediterránea tradicional ha demostrado científicamente en numerosos estudios contribuir al desarrollo saludable de las personas actuando como factor preventivo en el desarrollo de diferentes enfermedades crónicas no transmisibles así como disminuyendo la mortalidad y aumentando la supervivencia y longevidad de las poblaciones (Sofi et al., 2010). Dichos beneficios se describieron inicialmente en los años 1950-60 por el Dr. Ancel Keys y colaboradores en el “Estudio de los siete países”, donde se observó como la incidencia de las patologías coronarias era significativamente inferior en los países mediterráneos en comparación con los países del norte de Europa (Instituto Europeo de la Alimentación Mediterránea, 2018, visitado 14/02/2020).

Estas primeras investigaciones abrieron paso a un prolífico campo de investigación acerca de la relación salud-alimentación (Bonaccio et al., 2012) siendo entonces cuando el término DM se introdujo en la comunidad científica (López-Guarnido, 2015).

Pero los habitantes de la cuenca Mediterránea, saludables y longevos, no sólo tenían una incidencia más baja de enfermedades cardiovasculares sino también de enfermedades metabólicas, degenerativas y neoplásicas (Ferrís-I-Tortajada, García-I-Castell et al., 2011). Es por ello que el interés de la ciencia acerca del efecto que puede llegar a ejercer la alimentación sobre la salud, ha experimentado un potente crecimiento en los últimos años (Bonaccio et al., 2012).

Sin embargo, a pesar de los conocidos beneficios asociados a la DM, las poblaciones mediterráneas están abandonando progresivamente su patrón alimentario tradicional orientándolo hacia el típico patrón Occidental (Bonaccio et al., 2012; Bach-Faig et al., 2011). De manera que cada vez es mayor la elección de alimentos de más baja calidad nutricional (como snacks, alimentos refinados, procesados y ricos en grasa), se come más rápido, delante de las pantallas, sin compañía o de camino al trabajo, junto con una menor práctica de ejercicio físico. Los procesos de industrialización, urbanización, desarrollo económico y globalización del mercado alimentario son los principales causantes de estos cambios en los hábitos alimentarios y de estilo de vida (Zaragoza et al., 2015).

### **3.1. Dieta Mediterránea y Cáncer de Próstata**

A pesar de que en las últimas décadas, la incidencia del CP está aumentando rápidamente, los países que preservan las costumbres de la DM tradicional; especialmente los países del sur de Europa, presentan una menor incidencia y mortalidad por CP en comparación con otras regiones europeas (López-Guarnido et al., 2015; Bray et al., 2010). Ciertos alimentos característicos de la DM tradicional, e incluso determinados nutrientes que los componen, podrían proteger frente al CP reduciendo el riesgo de que dicha enfermedad se desarrolle (Moller et al., 2013; Itsiopoulos et al., 2009).

Se realizó un estudio de casos y controles desde enero de 2015 hasta diciembre de 2016 en el municipio de Catania, sur de Italia. Se recogieron un total de (n=118 hombres con CP y n=238 controles) basados en la población. Los controles tuvieron una adherencia significativamente mayor a la DM, que fue evidente en varios subgrupos (incluidos grupos de edad, hombres con sobrepeso y obesos, fumadores actuales, ingesta de alcohol, niveles bajos y medios de actividad física). Se encontró que los casos con CP consumían una menor cantidad de vegetales (223 g/d vs. 261 g/d;  $p = 0.001$ ), leguminosas (34.26 g/d vs. 53.55 g/d;  $p = 0.003$ ) y pescado (47.75 g/d vs. 58.3 g/d) que los controles; otras diferencias que surgieron se relacionaron con la ingesta de alcohol (12.37 g/d vs. 5.07 g/d;  $p < 0.01$ ), cereales (254.06 g/d vs. 235.94 g/d;  $p < 0.001$ ), lácteos (196 g/d vs. 166 g/d;  $p < 0.001$ ), y consumo de carne (98.09 g/d vs. 70.15 g/d;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles con respecto al consumo de frutas y aceite de oliva. Los individuos en el grupo de adherencia más alto tenían 78% menos de probabilidad de tener CP. En esta cohorte de hombres italianos, observaron que la alta adherencia a la DM se asoció inversamente con la probabilidad de tener CP (Russo et al., 2018). Un reciente estudio, ha evaluado las puntuaciones de la DM con los datos del Proyecto de CP de Carolina del Norte y Luisiana, concluyendo que una dieta de estilo mediterráneo, puede reducir las probabilidades de CP altamente agresivo (Schneider et al., 2019).

La evidencia que respalda la asociación entre ciertos componentes típicos de la DM y la reducción del riesgo de desarrollar CP es fuerte; ya que los componentes típicos de la DM contienen una amplia variedad de moléculas bioactivas de origen natural con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y alcalinizantes que podrían ejercer un efecto protector frente al CP. La combinación de estos componentes, que se

encuentra en el patrón alimentario mediterráneo, podría dar lugar a un efecto sinérgico que proporcionaría una mayor protección frente al desarrollo de CP (López-Guarnido et al., 2014). Por ello es importante entender a la DM como un conjunto de alimentos, algunos más saludables otros menos, pero siempre consumidos de forma que se respeten las cantidades y frecuencias de consumo establecidas en la pirámide de la DM. Sólo así, se conseguirán los efectos beneficiosos atribuidos a la DM. Si uno de los componentes de esta antigua filosofía se modifica (ya sea a nivel de la comida, la bebida o la práctica regular de ejercicio), se desequilibraría, y es precisamente el equilibrio, la fortaleza de la DM (Bonaccio et al., 2012).

## **3.2. Alimentos de la Dieta Mediterránea y Cáncer de Próstata**

### **3.2.1. Frutas y verduras**

Frutas y verduras son una importante fuente de fibra, micronutrientes y fitoquímicos que pueden ejercer acciones anticancerígenas. Resultados de los estudios de cohortes realizados hasta la fecha, en los que se examina la asociación entre su consumo y el riesgo de CP avanzado, no son consistentes. De igual manera tampoco se ha encontrado una asociación significativa si se investiga su relación con la incidencia del CP. En cambio algunos estudios de casos control si han encontrado una asociación inversa entre la ingesta de frutas y verduras y el riesgo de CP avanzado. Se piensa que es posible que la ingesta de ciertos tipos de frutas y verduras desempeñen un papel más importante que otros en el CP, debido principalmente a su composición (López-Guarnido et al., 2014; Meng et al., 2013; Gathirua-Mwangi et al., 2014; Russo et al., 2018).

Por su parte el Panel de los expertos del CUP no pudo arrojar ninguna conclusión, ya que la evidencia era limitada y no concluyente (WCRF/AICR CUP report, 2014).

### **3.2.2. Cereales enteros y legumbres**

Un elevado consumo de cereales y legumbres se ha asociado con la reducción de riesgo de diversos tipos de cáncer pero es necesario más investigaciones acerca de esta posible asociación (López-Guarnido et al., 2014; Aune et al., 2009).

En relación a este grupo de alimentos también se han estudiado los carbohidratos complejos por formar parte de su composición. A diferencia de los carbohidratos simples, son metabolizados lentamente en el organismo, que acompañado por un interesante contenido en fibra vegetal, impiden que se produzcan grandes cargas glucémicas, picos de insulina y el aumento de las concentraciones plasmáticas del factor de crecimiento IGF-1, además de una mejora en la sensibilidad a la insulina (Masko et al., 2013; Ferrís-I-Tortajada, 2012; Esfahni, 2011). Por el contrario los hidratos de carbono simples provocan cargas glucémicas elevadas, hiperinsulinemia y obesidad acompañado de una mayor biodisponibilidad del IGF-1. La carcinogénesis prostática se podría ver favorecida de este modo (Masko et al., 2013; Ferrís-I-Tortajada, 2012; Allot et al., 2013; Crawford et al., 2010; Fournier et al., 2004; Ip et al., 2007).

El Panel de los expertos del CUP tampoco pudo arrojar ninguna conclusión con respecto a cereales y sus productos, legumbres, fibra dietética ni carbohidratos concluyendo que la evidencia era limitada y no concluyente (WCRF/AICR CUP report, 2014).

### **3.2.3. Consumo moderado de alcohol, vino rojo y resveratrol.**

Muchos estudios epidemiológicos han investigado la asociación entre el consumo de alcohol y el CP sin obtener, en su mayoría, resultados concluyentes. Además pocos estudios han evaluado la asociación entre bebidas alcohólicas específicas, como el vino rojo y el CP. Estos estudios tampoco han encontrado un papel apreciable que pueda llegar a desempeñar el consumo moderado de vino rojo en el riesgo de desarrollar CP (López-Guarnido et al., 2015; Sutcliffe et al., 2007; Jain et al., 1998; Crispo et al., 2004; Chang et al., 2005; Chao et al., 2010; Schuurman et al., 1999).

El vino rojo contiene altas concentraciones de polifenoles, potentes antioxidantes particularmente abundantes en la piel y semilla de las uvas y que pueden llegar a alterar el crecimiento celular. De todos ellos destaca el resveratrol al cual se le atribuye un amplio abanico de actividades biológicas como actividad antioxidante y antiinflamatoria, protección a nivel cardiovascular y frente a diversos tipos de cáncer (López-Guarnido et al., 2015; Dias et al., 2013). Pero hasta la fecha, no hay ensayos clínicos que hayan investigado sus efectos preventivos o terapéuticos en el CP (Lin et al., 2015). Varios estudios revelan un nuevo mecanismo molecular mediante el cual el

resveratrol induce la apoptosis en las células de CP (Martínez-Martínez et al., 2019; Wang et al., 2018; Fonseca et al., 2018).

Análogos estructurales del resveratrol con mejor biodisponibilidad están siendo estudiados como posibles agentes terapéuticos en el cáncer (López-Guarnido et al., 2014; Aggarwal et al., 2004).

El Panel de los expertos del CUP tampoco pudo arrojar ninguna conclusión con respecto a las bebidas alcohólicas concluyendo que la evidencia era limitada y no concluyente (WCRF/AICR CUP report, 2014).

#### **3.2.4. Leche, productos lácteos y calcio**

Los países con consumos elevados de leche y derivados tienen una mayor incidencia y mortalidad por CP (Ferrís-I-Tortajada, 2012).

El Panel de Expertos del CUP concluyó, que en relación a la ingesta total de productos lácteos, la evidencia muestra un incremento significativo del riesgo de CP al aumentar en 400g al día la ingesta de los mismos pero que no era clara al estratificar por tipo de CP; por tanto, aunque la evidencia es limitada, sugiere que a mayor consumo de productos lácteos el riesgo es mayor. En cambio para la leche se encontró evidencia de una relación no lineal que no era dosis-respuesta, clasificándose también dentro del grupo de evidencia limitada pero sugerente (WCRF/AICR CUP report, 2014).

En relación al calcio, el Panel de Expertos del CUP encontró evidencias significativas de una relación dosis-respuesta entre un mayor consumo de calcio dietético y el riesgo de CP. Sin embargo, al estratificar por tipo de CP, la asociación dejaba de ser significativa para el CP avanzado. Por tanto, la evidencia que sugiere que las dietas altas en calcio aumentan el riesgo de CP, es limitada. En cambio para los suplementos de calcio no se pudo arrojar ninguna conclusión (WCRF/AICR CUP report, 2014). Una ingesta alta en calcio, provoca que los niveles séricos y tisulares de calcio aumenten. Como consecuencia disminuyen los niveles de 1,25-dihidroxitamina D, hormona esteroidea que favorece la absorción intestinal de calcio, pero que también participa en la regulación y control de la diferenciación y proliferación celular de las células epiteliales prostáticas. De esta manera el riesgo de CP se vería incrementado. Además, algunos estudios exponen que el consumo de leche aumenta los niveles plasmáticos de IGF-1, factor de crecimiento asociado con un mayor riesgo de CP

(Ferrís-I-Tortajada, 2012; WCRF/AICR CUP report, 2014; Lokeshwar et al., 1999; Schmidt et al., 2010). Un estudio más reciente, pone de manifiesto que los hombres diagnosticados con CP, al ingerir mayores cantidades de calcio, magnesio y leche entera, presentan mayores probabilidades de padecer un CP altamente agresivo (Steck et al., 2018).

### **3.2.5. Grasa**

Varios estudios revelan de forma consistente que la ingesta total de grasa, y particularmente la grasa saturada, se asocia a un mayor riesgo de CP avanzado. Mientras que la ingesta de grasa monoinsaturada y poliinsaturada no se asocia a dicho riesgo (López-Guarnido et al., 2015; De stefani et al., 2010; Gathirua-Mwangi et al., 2014; Granados et al., 2006; Panagiotopoulos et al., 2018; Figiel et al., 2018).

El Panel de Expertos del CUP clasifica tanto a la grasa dietética total, la grasa saturada, poli y monoinsaturada dentro del grupo de componentes dietéticos para los que la evidencia es limitada y no concluyente (WCRF/AICR CUP report, 2014).

### **3.2.6. Aceite de oliva**

El efecto beneficioso del aceite de oliva en el CP se atribuye tanto a efectos directos como a indirectos. Los efectos directos son consecuencia de su composición: ácido oleico como principal componente graso, elevada concentración de vitamina E, escualeno y compuestos fenólicos. El ácido oleico ha demostrado en estudios *in vitro* regular oncogenes relacionados con la carcinogénesis además de ser menos susceptible a la oxidación que por ejemplo los ácidos grasos poliinsaturados, mientras que el resto de componentes, principalmente presentes en la fracción insaponificable del aceite de oliva virgen extra, se relacionan con funciones antioxidantes y antiinflamatorias. Por otro lado sus efectos indirectos se basan en que su consumo conlleva una mayor ingesta de otros alimentos de origen vegetal al aportarles palatabilidad, reemplazando así a las grasas saturadas animales (Ferrís-I-Tortajada, 2012; Itsiopoulos et al., 2009; Benetou et al., 2008; Owen et al., 2000a; Psaltopoulou et al., 2011; Owen et al., 2000b).

Según los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha, no muestran un claro papel del aceite de oliva en el CP, haciéndose necesario realizar más estudios que

puedan contribuir a un mejor conocimiento de este (Russo et al., 2019; López-Guarnido et al., 2014; Psaltopoulou et al., 2011). Una revisión sistemática y un metaanálisis con (n=13.800 pacientes y n=23.340 controles) de 19 estudios observacionales llevado a cabo por Psaltopoulou et al., (2011), sugirieron que existía una menor probabilidad de tener cualquier tipo de cáncer después de comparar la categoría más alta de consumo de aceite de oliva con la más baja (log OR = -0.41; 95 % IC -0.53, -0.29;  $p = 0.0005$ ), sin embargo, no encontraron asociación con el riesgo de CP. En un estudio de casos y controles, en el que participaron (n=320 pacientes griegos con CP incidente confirmado histológicamente y n=246 controles), después de ajustar la ingesta total de energía, los autores encontraron que el aceite de oliva no estaba relacionado con el riesgo de CP ( $p = 0.66$ ); el efecto específico de protección contra el cáncer podría atribuirse al elevado contenido de vitamina E en el aceite de oliva, que se relacionó significativamente de manera inversa con el riesgo de CP (OR 0.53; IC del 95%: 0.30 a 0.94)  $p = 0.03$ ) (Capurso et al., 2017).

### **3.2.7. Pescado**

En relación al pescado se han realizado estudios a diferentes niveles. En un metaanálisis llevado a cabo por Szymanski et al., (2010) que incluía tanto estudios de cohortes como de casos control en los cuales se evaluaba la ingesta de pescado y el riesgo de CP, no se encontró asociación significativa entre dicho consumo y una reducción de la incidencia de CP; pero sí se observó que el consumo de pescado podía llegar a reducir de forma significativa hasta un 63% la mortalidad específica por esta enfermedad. Posteriormente, Bosire et al., (2013) también encontraron, tanto para el pescado como para los ácidos grasos  $\omega$ -3; evaluados de forma individual a través de diferentes índices de adherencia a la DM, una asociación inversa con el CP fatal (López-Guarnido et al., 2014; Bosire et al., 2013). Un estudio reciente no encontró una asociación fuerte entre el consumo de pescado y el riesgo de CP total o de alto grado. Sólo una ingesta más elevada de pescado graso se asoció con un mayor riesgo de CP (Outzen et al., 2018). La evidencia actual no es suficiente para relacionar el ácido graso  $\omega$ -3 derivado del pescado y el riesgo de CP. Puede haber una asociación entre una mayor ingesta de  $\omega$ -3 y una disminución de la mortalidad por CP, pero se necesita más investigación (Aucoin et al., 2016).

El pescado se caracteriza por aportar ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 como el ácido  $\alpha$ -linoleico, el eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA) (Ferrís-I-Tortajada, 2012). Los ácidos grasos  $\omega$ -3 pueden actuar en el CP reduciendo su crecimiento a través de diferentes mecanismos propuestos. Pero todavía son necesarias más investigaciones que contribuyan a entender mejor su papel en la prevención o tratamiento del CP (Lin et al., 2015; Berquin et al., 2011; Aronson et al., 2011; Hughes-Fulford et al., 2006).

Los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que los ácidos grasos  $\omega$ -3 inducen vías antiinflamatorias, antiproliferativas, antiangiogénicas y proapoptóticas (Lin et al., 2015; Spencer et al., 2009; Gu et al., 2013). En humanos no todos los estudios realizados hasta la fecha han obtenido resultados favorables. En una revisión de estudios epidemiológicos se concluyó que niveles plasmáticos elevados del ácido graso  $\omega$ -3 de cadena larga docosapentaenoico (DPA), estaban asociados con un menor riesgo de CP. Aun así se concluyó que a la hora de interpretar estos resultados debíamos tener en cuenta que el cáncer es una enfermedad multifactorial y que el metabolismo de los ácidos grasos  $\omega$ -3 de cadena larga es complejo (Lin et al., 2015; Chua et al., 2013).

Los ácidos grasos  $\omega$ -6 también han sido estudiados en el CP, pero al igual que ocurre con los  $\omega$ -3, la información que se dispone hasta la fecha, no es concluyente (Lin et al., 2015). Se ha postulado que el ácido araquidónico, que es un ácido graso poliinsaturado  $\omega$ -6, es convertido en el organismo en eicosanoides (como la prostaglandina E-2) que actúan en pro de la inflamación y el crecimiento tumoral (Lin et al., 2015; Berquin et al., 2011). Numerosos estudios epidemiológicos apoyan una asociación entre mayores ingestas de  $\omega$ -6 (fundamentalmente procedente del aceite de maíz) y un mayor riesgo de CP, así como CP de mayor grado. Pero no todos los estudios realizados han encontrado dicha asociación (Lin et al., 2015; Bassett et al., 2013; Williams et al., 2011; Chua et al., 2012).

El Panel de los expertos del CUP tampoco pudo arrojar ninguna conclusión con respecto a la ingesta de pescado concluyendo que la evidencia era limitada y no concluyente (WCRF/AICR CUP report, 2014).

### **3.2.8. Carne roja y procesada**

El consumo de carne roja, especialmente carne roja muy hecha, se ha asociado con un mayor riesgo de CP. Se ha postulado que las altas temperaturas que se alcanzan al cocinar a la barbacoa o la parrilla pueden ocasionar la formación de compuestos cancerígenos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (Di Maso et al., 2013; John et al., 2011). Un gran estudio de cohortes apoya el papel beneficioso de una mayor ingesta de productos de origen vegetal junto con una menor ingesta de productos animales, como la carne roja procesada, dentro de una dieta omnívora equilibrada, en relación con la prevención primaria del cáncer, sin embargo no ha encontrado una asociación sustancial con el CP ni con el de mama (Kane-Diallo et al., 2018). Una revisión ha concluido que el aumento en la ingesta de vegetales y frutas, la disminución de la carne roja y la ingesta de grasas saturadas y el aumento del ejercicio se asocian potencialmente con un menor riesgo de enfermedad incidental y un aumento de la supervivencia libre de progresión, específica del CP y supervivencia general. Sin embargo, la evidencia es limitada y se necesitan más ensayos controlados aleatorios, que evalúen la efectividad clínica (Ballon-Landa et al., 2018).

El Panel de los expertos del CUP tampoco pudo arrojar ninguna conclusión con respecto a la carne roja y procesada concluyendo que la evidencia era limitada y no concluyente (WCRF/AICR CUP report, 2014).

### **3.2.9. Otros componentes dietéticos**

Además de todos los alimentos, nutrientes y componentes bioactivos explicados hasta ahora, la lista de posibles componentes dietéticos relacionados con el CP es mucho más larga. Debido a que los estudios son todavía escasos o poco concluyentes, no se les ha dedicado un apartado.

Algunos de ellos han sido evaluados por el Panel de los expertos del CUP; micronutrientes como el retinol, el folato o la niacina o alimentos tales como los huevos, concluyéndose que la evidencia es limitada y no concluyente (WCRF/AICR CUP report, 2014). Otros componentes, fundamentalmente fitoquímicos, no han sido incluidos en la evaluación del Panel de los Expertos. Algunos ejemplos corresponderían a polifenoles como el carnosol, presente en el romero, la hierbabuena, la curcumina del azafrán o la epigallocatequina-3-gallate del té verde. Pero no sólo polifenoles, sino

también fitoesteroles como el  $\beta$ -sitosterol; flavonoides como la genisteína de la soja, la fisetina de las fresas o la quercetina del ajo y la cebolla entre otros fitoquímicos, que también han sido relacionados con el CP (Ferrís-I-Tortajada, 2012).

Aunque todavía los resultados de los diferentes estudios realizados no sean consistentes ni concluyentes, el posible papel que puede llegar a ejercer la alimentación en la prevención y tratamiento del CP, no se descarta, es más, se espera obtener resultados favorables en futuros estudios. Lin et al., (2015) indican en su revisión titulada “Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence” como la combinación de todos los posibles factores dietéticos que se asocian a una reducción del riesgo de CP en un patrón dietético saludable. Esto podría constituir el mejor consejo dietético. Este patrón dietético debería ser rico en fruta y verdura, bajo en carbohidratos refinados, grasa total y saturada, así como bajo en carnes procesadas (Lin et al., 2015).

¿Podría constituir la DM dicho patrón dietético saludable?

### **3.3. Adherencia a la Dieta Mediterránea y Cáncer de Próstata**

El conocimiento de cómo la dieta afecta a la incidencia y progresión del CP continúa creciendo, pero la ciencia está lejos de encontrar la “molécula dietética milagro” que pueda llegar a prevenir o curar el cáncer, siendo muy probable que dicha molécula no exista (Masko et al., 2013).

La mayoría de los estudios en los que se aísla un alimento, un nutriente o un componente bioactivo de un alimento para analizar su posible relación con el cáncer, están condenados al fracaso: la mayoría obtendrán y obtienen resultados contradictorios y sin significación estadística. Esto es debido a que no ingerimos los nutrientes de forma aislada sino que, las comidas consisten en una compleja combinación de nutrientes o componentes bioactivos. Analizar de forma aislada dichos componentes impide su interacción y los efectos sinérgicos que, sin duda alguna, se obtiene de la ingesta natural o culinaria junto con el resto de nutrientes y compuestos bioactivos, tanto conocidos como aún desconocidos, contenidos en los alimentos. Los beneficios de la DM se obtendrán por tanto, al analizarse esta, de una forma conjunta (Ferrís-I-Tortajada et al., 2012; López-Guarnido et al., 2014).

Además, examinar patrones dietéticos en vez de alimentos o nutrientes de forma individual, nos va a ofrecer la ventaja de poder estudiar el efecto de toda la dieta en su conjunto e identificar aquellos patrones de consumo que pueden modificar el riesgo de desarrollar CP (Muller et al., 2009; Jacques et al., 2001).

Por ello ha aumentado recientemente el interés en estudiar el efecto de patrones de alimentación sobre la salud. En concreto nos centraremos en cómo puede verse afectada la salud prostática de aquellos hombres que siguen una DM tradicional.

Tras la publicación de los estudios de Keys, las evidencias ecológicas en las que se ponía de manifiesto los posibles efectos beneficiosos de la DM sobre la salud, comenzaron a hacerse notar (Keys, 1980).

Fue en el año 2003 cuando Trichopoulou et al. publicaron los resultados de una investigación con una amplia cohorte griega perteneciente al Estudio Prospectivo Europeo sobre Cáncer y Alimentación (EPIC por sus siglas en inglés) obteniendo resultados favorables y de significación estadística (Trichopoulou et al., 2003).

Para evaluar la adherencia a la DM, Trichopoulou et al., elaboraron un cuestionario de adherencia (Trichopoulou et al., 1995) que ha sido posteriormente utilizado; con algunas modificaciones, no sólo por los mismos investigadores en estudios con mayor muestra de población, sino también por diferentes investigadores en otros estudios de adherencia posteriores.

Dicho cuestionario consistía en 9 ítem que recogían las principales características de la DM y a los que se les asignaba una puntuación de 1 en el caso de personas con un consumo de componentes de la DM considerados como beneficiosos (verduras, legumbres, frutas y frutos secos, cereales y pescado) que estuviera por encima de la media, y para aquellas personas con un consumo para aquellos componentes considerados como posiblemente perjudiciales (carne y productos lácteos) que estuviera por debajo de la media ; mientras que se asignó un valor de 0 en los casos inversos. Para el consumo de etanol, procedente del vino, se asignó un valor de 1 para hombres con un consumo entre 10 y 50 g al día y de entre 5 a 25 g al día en mujeres. Por último el consumo de grasa se evaluó usando un ratio grasa monoinsaturada:saturada. El rango de puntuación se estableció de 0 a 9, correspondiendo el 0 al menor grado de adherencia y el 9 al mayor.

Los resultados del estudio mostraron que una alta adherencia a la DM tradicional se asociaba con una reducción en la mortalidad total; en concreto un aumento de 2 puntos en la puntuación final del cuestionario de adherencia a la DM se asoció de forma significativa a una reducción en un 25% de la mortalidad total. Además se observó una asociación inversa entre una mayor adherencia y mortalidad por enfermedad coronaria y cáncer, siendo de mayor significación en el primer caso. Sin embargo, al evaluarse los componentes del cuestionario de forma individual, la asociación no era significativa (Trichopoulou et al., 2003).

Más actualmente Kenfield et al. (2014), analizaron el grado de adherencia a la DM de una cohorte compuesta por 47.867 hombres estadounidenses, evaluada a través del cuestionario de adherencia a la DM tradicional de Trichopoulou et al. (2003) y con un cuestionario de adherencia a la DM alternativo (Kenfield et al., 2014; Trichopoulou et al., 2003). Este último cuestionario modifica algunos aspectos del cuestionario tradicional al excluir la patata del grupo de los vegetales, separar la fruta y frutos secos en dos grupos diferentes, eliminar el grupo de los productos lácteos, incluir solamente productos de grano entero, así como solamente carne roja y procesada para el grupo de la carne y por último, asignar 1 punto a una ingesta de alcohol de entre 5 y 15 gramos al día (Fung et al., 2006).

Tras 24 años de seguimiento, Kenfield et al. (2014), concluyeron que una mayor adherencia a la DM tras el diagnóstico de CP no metastásico, independientemente de la dieta previa al diagnóstico, se asociaba de forma significativa a una reducción del riesgo de mortalidad total del 22% o del 31% si el paciente consumía 5 o más raciones de aceite de oliva diarias. Además un aumento de 2 puntos en la puntuación final del cuestionario de adherencia a la DM tradicional, se asoció con una reducción de un 10% de la mortalidad total (Kenfield et al., 2014).

Otros estudios a gran escala también han obtenido resultados similares a los de Kenfield et al. (Kenfield et al., 2014; Estruch et al., 2013; Buckland et al., 2011).

Por tanto son numerosos los estudios que asocian una mayor adherencia a la DM con una menor mortalidad tanto global como específica por cáncer. Pero son pocos los estudios que han evaluado su efecto sobre la incidencia del CP.

Trichopoulou et al. (2000), realizaron una revisión con objeto de examinar si el patrón dietético de la población mediterránea era el responsable de la menor incidencia

en estas poblaciones de CP (entre otros tipos de cáncer), concluyendo que en torno a un 10% de los casos de CP podrían evitarse siguiendo este patrón de alimentación (Trichopoulou et al., 2000).

Estudios posteriores de cohortes, como el llevado a cabo por Muller et al. (2009), no encontraron asociación entre ningún patrón de alimentación y el riesgo de CP, tanto agresivo como no agresivo (Muller et al., 2009).

En el estudio llevado a cabo por Kenfield et al. (2014), tampoco se obtuvieron resultados favorables; tanto para la DM evaluada a través del cuestionario de adherencia tradicional, como los resultados del cuestionario de la DM alternativo. Se observó que una mayor adherencia a la DM antes del diagnóstico del CP no se asociaba con el riesgo de desarrollar CP avanzado o letal, confirmando así resultados similares de otros estudios de cohortes. Tampoco se encontró asociación entre la adherencia a la DM tras el diagnóstico y el riesgo de CP letal o fatal (Kenfield et al., 2014; Wu et al., 2006; Muller et al., 2009; Bosire et al., 2013).

En otro estudio llevado a cabo por Ax et al. (2014) en una cohorte de hombres suecos, en la que se evaluó la adherencia a la DM a través de una variante del cuestionario de adherencia a la DM tradicional de Trichopoulou et al., no se encontró asociación entre ningún patrón dietético y el riesgo de CP en toda la población de estudio (López-Guarnido et al., 2014; Ax et al., 2014; Trichopoulou et al., 2003).

Recientemente un estudio de casos y controles llevado a cabo por Russo et al. (2018), basado en la población desde enero de 2015 hasta diciembre de 2016 en el municipio de Catania, sur de Italia, con un total de (n=118 casos y n=238 controles), demostraron que los controles tuvieron una adherencia significativamente mayor a la DM con un 78% menos de probabilidad de tener CP y 14% menos de probabilidad por cada aumento de puntos en la puntuación final (Russo et al., 2018). En la revisión realizada por Capurso et al. (2017), observaron que los estudios epidemiológicos también muestran que, especialmente en los países occidentales, el 10% del CP se puede prevenir si seguimos una dieta basada en la dieta tradicional vs. DM, además de una reducción en la mortalidad. Estos beneficios de la DM se deben a su ingesta completa, como patrón alimenticio, no a sus componentes por separado (Capurso et al., 2017).

Otro estudio reciente realizado en siete provincias españolas entre septiembre de 2008 y diciembre de 2013, realizado por Castelló et al. (2018), recolectó información antropométrica, epidemiológica y dietética sobre (n=754 incidentes confirmados histológicamente de casos de CP y n=1.277 controles de 38 a 85 años), concluyendo que la ingesta de la DM, se asoció con un menor riesgo de CP agresivo, y sin embargo, los patrones dietéticos occidentales y prudentes, que también analizaron, no tenían relación con el riesgo de CP (Castelló et al., 2018).

Podemos ver en los estudios realizados a lo largo del tiempo, que hay controversia en la asociación de la DM sobre la incidencia del CP, sin embargo, hay más estudios que demuestran una disminución de la mortalidad por CP en los hombres que siguen la ingesta de la DM que los no la siguen. Otros estudios no encuentran ninguna asociación entre DM y CP. Por lo tanto, serán necesarios más estudios que demuestren una asociación entre DM y CP, tanto en su incidencia como en la mortalidad.

#### **4. ANTIOXIDANTES DE LA DIETA Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

Los estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte evidencia de una predisposición genética al CP, basada en dos de los factores más importantes, el origen étnico-racial y los antecedentes familiares. Sin embargo, los hallazgos indican que algunos factores exógenos como la dieta, pueden influir en el riesgo de progresión del CP latente a clínico (Russo, Campisi et al., 2017).

Como hemos visto en el apartado “Nutrientes y Cáncer de Próstata”, la vitamina A, los carotenoides, destacando el licopeno y el  $\beta$ -caroteno; la vitamina E,  $\gamma$ -tocoferol y  $\alpha$ -tocoferol; la vitamina C; el selenio y el zinc, son nutrientes y específicamente micronutrientes que el organismo necesita para su correcto funcionamiento. Estos nutrientes, además de los polifenoles como explicamos a continuación, se caracterizan principalmente, porque todos presentan actividad antioxidante y participan en la regulación del estrés oxidativo, neutralizando los radicales libres que se generan en el desarrollo de enfermedades como el cáncer. Además de otros factores de riesgo para el desarrollo del CP, el aumento de edad va asociado con un aumento del riesgo de CP, ya que con la edad, disminuye nuestro sistema antioxidante, esto se debe a que las células más viejas parecen ser más susceptibles a las condiciones intracelulares que producen

un exceso de radicales libres que desencadenan y aceleran la tumorigénesis. Se ha demostrado en numerosas investigaciones, que la regulación del estrés oxidativo, tanto a nivel endógeno como a partir de los antioxidantes procedentes de la dieta, desempeña un papel protector en la aparición del cáncer, pues influye en las actividades de los mediadores de la inflamación que desencadenan la producción de citoquinas que contribuyen a la tumorigénesis y otros procesos celulares involucrados en el inicio, la promoción y la progresión de las neoplasias humanas, incluido el CP, como la supresión de mutaciones espontáneas, la regulación de los mecanismos de proliferación celular y la metilación del ADN y la inducción de la apoptosis . La evidencia científica también sugiere que la suplementación con micronutrientes puede restaurar el estado antioxidante, así, la nutrición es un factor trascendental en la progresión del tumor, la recurrencia o la supervivencia. Estos nutrientes, se encuentran en altas concentraciones en el patrón dietético de la DM, asociándose con un riesgo reducido en la incidencia y mortalidad del CP y del cáncer en general (Udensi et al., 2016; Capurso et al., 2017; López-Guarnido et al., 2018; Kruk et al., 2017)

Entre los diferentes compuestos, los polifenoles de la dieta han ganado un interés particular debido a su amplio contenido en una variedad de alimentos y bebidas de origen vegetal que se consumen comúnmente, como frutas, verduras, café, té y cacao. Estos compuestos son la familia más amplia de moléculas fenólicas existentes en la naturaleza (Russo, Campisi et al., 2017),

#### **4.1. Polifenoles**

Los polifenoles son fitoquímicos polihidroxilados que comparten estructuras químicas comunes, como los anillos cerrados conjugados y los grupos hidroxilo (-OH) unidos a las posiciones -ortho, -meta o -para en un anillo de benceno. Estos compuestos alimenticios naturales se encuentran en las frutas, verduras, cereales y bebidas y están generalmente involucrados en la defensa contra la radiación ultravioleta, los efectos de diversos contaminantes ambientales y la hostilidad de los patógenos. El consumo de una dieta rica en polifenoles a lo largo del tiempo, ha demostrado ser promisorio contra las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas, la diabetes, el cáncer, el asma y otras enfermedades. Los polifenoles más abundantes que se encuentran en la dieta pueden ser clasificados en varios grupos según su estructura química y la orientación del número de anillos de fenol unidos entre sí. Se subdividen

en cuatro subclases principales: ácidos fenólicos, estilbenos, curcuminoides y flavonoides, de los cuales los ácidos fenólicos y flavonoides representan el 30% y el 60% respectivamente. Los ácidos fenólicos representan aproximadamente un tercio de los compuestos polifenólicos en nuestra dieta, encontrándose en todos los vegetales, siendo particularmente abundantes en las frutas de sabor ácido, presentan actividad antioxidante como quelantes y eliminadores de radicales libres con un impacto especial sobre los radicales hidroxilo (-OH) y peroxilo, aniones superóxido y peroxinitritos. Dentro de los ácidos fenólicos, el ácido gálico, es uno de los compuestos más estudiados y prometedores en la investigación del CP. Los flavonoides son los polifenoles que más abundan en la dieta humana, han demostrado potencial para protegerse contra las infecciones virales y se les han atribuido varias propiedades beneficiosas, incluidos los efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anticancerígenos. La mayoría de los estilbenos en las plantas actúan como fitoalexinas antifúngicas, compuestos que se sintetizan únicamente en respuesta a una infección o lesión, son agentes quimioprotectores del cáncer potencialmente importantes, que pueden inhibir los eventos celulares asociados con la carcinogénesis, incluida la iniciación, promoción y progresión de tumores. El estilbeno más ampliamente estudiado es el resveratrol, que se encuentra principalmente en uvas, arándanos, cacahuets, pistachos y lúpulos. La amplia evidencia sobre el resveratrol indica la inhibición del crecimiento de las células cancerosas, la inducción de la detención del ciclo celular y la apoptosis en varias líneas celulares de CP. Dentro de los curcuminoides, la curcumina y sus derivados poseen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anticancerígenas. Se demostró que la curcumina inhibe la proliferación en líneas celulares del CP dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos, los polifenoles, poseen propiedades anticancerígenas. En general, los polifenoles de la dieta actúan como moduladores clave de las vías de señalización y por lo tanto, se consideran agentes quimiopreventivos ideales. Además de poseer varias propiedades antitumorales, también contribuyen a los cambios epigenéticos asociados con el destino de las células cancerosas y han surgido como posibles fármacos para la intervención terapéutica. También se ha demostrado que los polifenoles afectan las modificaciones postraduccionales y las expresiones de microARN (Llal et al., 2015; Costea et al., 2019)

Según la revisión llevada por Llal y col. (2015), concluyeron que los estudios que hay en la literatura proporcionan una amplia evidencia de que los polifenoles tienen

el potencial de prevenir el riesgo de CP. Los pacientes diagnosticados con CP han agotado los niveles de antioxidantes en la sangre y han aumentado los niveles de peroxidación lipídica. Se ha demostrado que los polifenoles dietéticos en plasma influyen en el riesgo de CP mediante la regulación de los genes inflamatorios y la reparación del daño del ADN oxidativo (Llal et al., 2015). Una revisión realizada por Rogovskii et al. (2019), sobre el efecto de las catequinas del té verde (antioxidantes polifenólicos que se encuentran dentro de la familia de los flavonoides) en el tratamiento y prevención del CP, obtuvo como resultado de varios estudios clínicos, que las catequinas podrían reducir la inflamación asociada con el tumor y la tolerancia inmune (Rogovskii et al., 2019). Un resultado similar se obtuvo en un estudio sobre la acción positiva de los polifenoles en el CP (Baci et al., 2019). Al contrario, una revisión realizada por Rothwell et al. (2017), obtuvo resultados distintos a los anteriores, concluyendo que la ingesta total de flavonoides rara vez se había asociado con una reducción del riesgo de cáncer. Sin embargo, las isoflavonas, cuya principal fuente de alimentación son los alimentos de soja, se vio que reducían de manera plausible el riesgo de cáncer colorrectal, de mama y de próstata, especialmente en los países asiáticos (Rothwell et al., 2017). Al igual concluye una revisión sobre el efecto de los polifenoles del té verde en el CP en la que encuentran resultados contradictorios respecto a sus efectos anticancerígenos, dando lugar a la necesidad de realizar más estudios a gran escala, para poder demostrar una asociación positiva (Miyata et al., 2019), y la revisión realizada por Chhabra et al., (2018), pero con más tipos de antioxidantes. Podemos ver, que los estudios realizados hasta ahora sobre la influencia de los polifenoles en el tratamiento y prevención del CP, han obtenido resultados con un porcentaje similar en los que apoyan los polifenoles por su acción protectora frente al CP y los que han obtenido resultados no concluyentes.

## **5. ANTIOXIDANTES ENDÓGENOS Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

La proliferación celular en la próstata se modula principalmente por cambios endocrinos que van asociados con la edad, pudiendo desarrollar una hiperplasia benigna de próstata o un CP, además el CP está relacionado en un 80% - 90% con factores genéticos y factores ambientales, como la inflamación y la infección. En los últimos tiempos, la inducción del estrés oxidativo mediante especies reactivas generadas durante la inflamación, se han relacionado con este tipo de cáncer. Estos hallazgos sugieren que

los antioxidantes deberían regular este estrés y quizás desempeñen un papel significativo en la prevención del CP (Estrada-Carrasco et al., 2010; Kucukdurmaz et al., 2017).

El estrés oxidativo es el desequilibrio entre la producción y la desintoxicación de ROS, dando lugar a una interrupción del control redox, disminuyendo la capacidad de los sistemas biológicos para reparar el daño oxidativo o neutralizar los efectos de los intermediarios reactivos, incluidos los peróxidos y los radicales libres (Kucukdurmaz et al., 2017; Gao et al., 2019; Udensi et al., 2016). Las ROS pueden oxidar el DNA, dañar a proteínas y a genes supresores tumorales y aumentar la expresión de proto-oncogenes (López et al., 2008). Son potenciales carcinógenos, pues facilitan la mutagénesis, dando lugar al inicio y progresión de los tumores. Se ha visto en células normales, un incremento de su proliferación y expresión de genes que se relacionan con el crecimiento cuando son expuestas a peróxido de hidrógeno o superóxido (Floriano-Sánchez et al., 2010).

La aparición tardía del carcinoma prostático puede deberse a la formación endógena de genotoxinas en estas etapas de la vida debido a la acumulación de ROS (López et al., 2008).

Para protegerse contra los efectos tóxicos de las ROS, las células han desarrollado un sistema intrínseco de defensa antioxidante, formado por un sistema antioxidante enzimático y otro no enzimático. El sistema antioxidante enzimático es un sistema muy complejo, compuesto por enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y glucosa 6 fosfato deshidrogenasa). El sistema antioxidante no enzimático, lo componen pequeñas moléculas con gran actividad antioxidante, como son las vitaminas E, C y A entre otras (Oberley, 2002; Floriano-Sánchez et al., 2009).

El daño oxidativo puede ser exacerbado por una disminución en la eficiencia de los mecanismos de defensa antioxidantes, estos mecanismos de defensa disminuyen con la edad, aumentando el estado prooxidante frente al antioxidante en muchos tejidos, como el prostático, dando lugar a un estado más oxidativo y como consecuencia, contribuyendo al inicio y progresión del CP, pues las células más viejas parecen ser más susceptibles a las condiciones intracelulares que producen un exceso de ROS que desencadenan y aceleran la tumorigénesis. En esta situación las enzimas antioxidantes requeridas para mantener el equilibrio redox, disminuyen, tanto por la edad como por la

presencia del cáncer. La nueva información sobre la función del estrés oxidativo en la patogénesis del CP ha llevado a la explotación de este mecanismo como un objetivo estratégico potencial para el tratamiento del CP (Udensi et al., 2016).

### **5.1. Catalasa**

La catalasa es una enzima antioxidante importante en la defensa contra el estrés oxidativo (Da Costa et al., 2012), convierte el  $H_2O_2$  en oxígeno y agua, considerándose el regulador más importante del metabolismo del  $H_2O_2$  (Komina et al., 2012; Ahn et al., 2006). Esta enzima está codificada por el gen CAT, localizado en el cromosoma 11p13 caracterizado por ser altamente polimórfico (Da Costa et al., 2012; Forsberg et al., 2001).

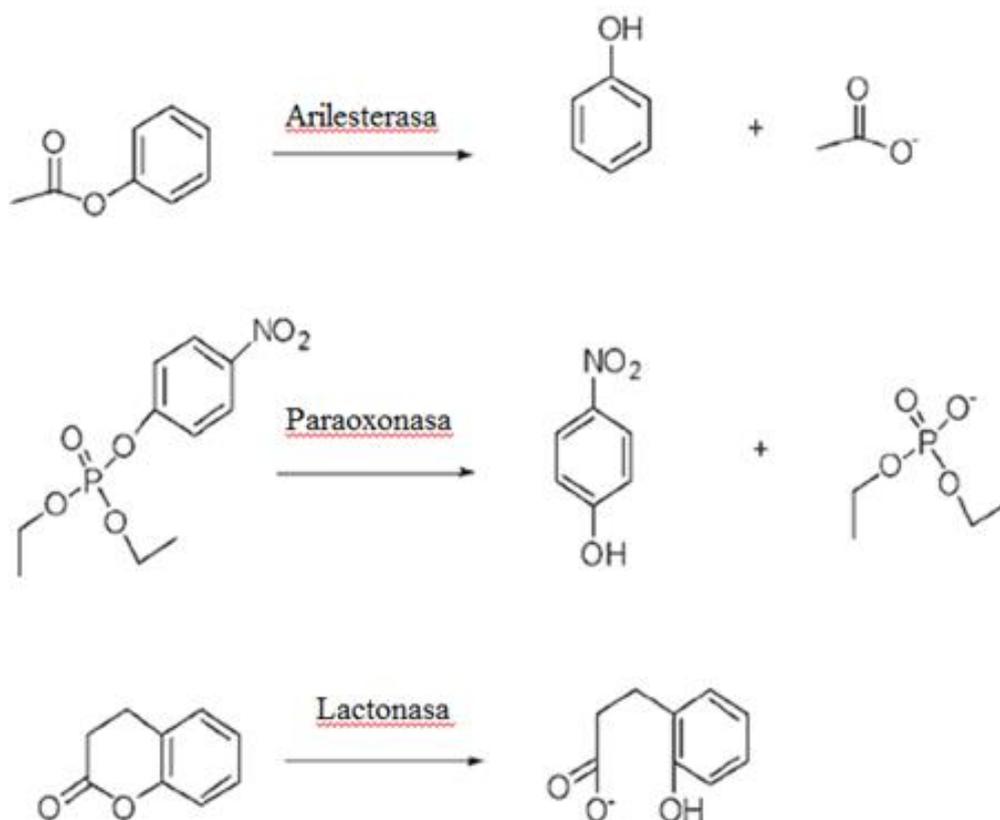
Entre todos los polimorfismos de la catalasa, el SNP C262T (rs1001179) ha sido el más estudiado en relación al desarrollo de enfermedades. Los estudios que han investigado la asociación entre este polimorfismo y la enfermedad en seres humanos, han sido contradictorios (Crawford et al., 2012). Mientras que algunos estudios no encontraron asociación entre este polimorfismo y diferentes enfermedades como el cáncer de mama (Ahn et al., 2006; Cebrián et al., 2006; Oestergaard et al., 2006), cáncer de pulmón (Ho et al., 2006), la neuropatía diabética (Pask et al., 2006) o el asma (Polonikov et al., 2009), otros estudios sí encontraron asociación entre este polimorfismo y enfermedades tales como la hipertensión (Zhou et al., 2005), cáncer de mama (Ahn et al., 2005) y la neuropatía diabética (Chistiakov et al., 2006). En concreto, en el CP, hay sólo un estudio que no encontró asociación con este polimorfismo (Ding et al., 2012) y cinco estudios que sí lo hicieron (Karunasinghe et al., 2013; Cheng et al., 2011; Choi et al., 2007; Tefik et al., 2013; Ceylan et al., 2016). Respecto a la asociación entre la actividad catalasa y el CP, hemos encontrado variedad en los resultados, así tres estudios no encontraron diferencias en la actividad catalasa entre las células epiteliales benignas en comparación con las cancerígenas en la próstata (Bostwick et al., 2000; Dođru-Abbasođlu et al., 1999; Woźniak et al., 2012). Tres estudios obtuvieron un aumento de la actividad catalasa en pacientes con CP (Biri et al., 1999; Suzuki et al., 2000; Kaya et al., 2017). En contraposición a estos estudios, cuatro, encontraron una disminución de la actividad catalasa en pacientes con CP en comparación con el grupo control sano (Kotrikadze et al., 2008; Arsova-Sarafinovska et al., 2009; Akinloye et al., 2009; Ahmed Amar et al., 2019).

## **5.2. Paraoxonasa**

Aparte del sistema antioxidante enzimático anteriormente mencionado, existe una enzima en la que nos vamos a centrar en esta tesis, la paraoxonasa, y más específicamente en su actividad PON1 que viene determinada por un gen que recibe este nombre. Su actividad no ha sido tan estudiada, como sí se ha hecho con sus polimorfismos en el CP, aunque existen estudios que ponen en evidencia la importancia de la influencia de esta enzima en este tipo de cáncer (Stevens et al., 2008; Eroglu et al., 2013; Chen et al., 2016; Benli et al., 2017; Pan et al., 2019). Además, según nuestro conocimiento no existe ningún estudio anterior que mida conjuntamente la actividad PON1 frente a estos tres sustratos, paraoxón, fenilacetato y dihidrocoumarina en el CP y es importante porque las diferentes actividades de PON1 están reguladas de manera distinta por factores fisiológicos y patológicos. Sin embargo existen estudios que demuestran claramente una relación entre esta actividad y la etiología del cáncer, donde se ha visto que su actividad es más baja en muchas enfermedades asociadas a estados inflamatorios y a estrés oxidativo, entre ellas el cáncer (Samra et al., 2011; Fang et al., 2012; Chen et al., 2016; Zhang et al., 2015; Pan et al., 2019). Cada vez hay más pruebas que sugieren que los eventos inflamatorios crónicos causan el desarrollo de enfermedades benignas y malignas de la próstata. En el tejido de la próstata, muchos factores pueden causar la aparición de una variedad de mediadores y citoquinas que pueden comenzar un proceso inflamatorio crónico. En este entorno, el oxígeno se reduce durante un período de tiempo, resultando que los componentes oxidativos, como los radicales libres de oxígeno, comienzan a acumularse. Estas condiciones pueden dificultar la supervivencia fisiológica de las células normales. En esta situación para aumentar las perspectivas de supervivencia del epitelio de la próstata frente a factores dañinos, se genera una síntesis de tejido debido a factores de crecimiento. De este modo, el entorno hiperproliferativo que se desarrolla en el tejido prostático forma un entorno apropiado para la formación de cáncer, siendo la PON1, una de las enzimas que interviene debido a sus propiedades antioxidantes. Una reducción en la actividad de PON1 en suero, provoca la acumulación de componentes oxidativos y puede comenzar el proceso carcinogénico. (Benli et al., 2017). Un estudio sobre este tema realizado por Nickell et al., (2007) identificaron que de acuerdo con los resultados de la patología de 8.224 pacientes a los que se les realizó una biopsia de próstata con un PSA elevado, el

80% tenía evidencia de inflamación crónica y casi el 15% tenía evidencia de inflamación aguda (Nickell et al., 2007).

En un principio, el interés sobre la paraoxonasa (PON1) fue por su facultad para hidrolizar compuestos organofosforados, derivando su nombre del paraoxón, metabolito activo del insecticida paratión. Posteriormente, en los noventa, se observó su implicación en el metabolismo lipídico, pues participa en la eliminación de ROS por unión a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y tiene características antioxidantes altamente lipofílicas, desempeñando un papel en el proceso de desintoxicación de compuestos organofosforados y radicales cancerígenos solubles en lípidos de la peroxidación lipídica, estando implicada en las primeras etapas de la aterosclerosis (Benli et al., 2017; Uluocak et al., 2017), como factor protector en la enfermedad cardiovascular. Después se observó que algunos de sus sustratos naturales eran carbonatos cíclicos y lactonas, pudiendo metabolizar algunos medicamentos debido a su actividad lactonasa (Draganov et al., 2000; López-Guarnido, 2005), como más adelante se corroboró que hidrolizaba lactonas aromáticas y alifáticas (dihidrocumarina, lactona del ácido homogentísico) además de catalizar la reacción reversa de lactonización de ácidos hidroxicarboxílicos (Nus et al., 2008) y la capacidad para hidrolizar la homocisteína tiolactona en homocisteína, siendo este compuesto, una especie muy reactiva que produce en el hígado agregados con las LDL, además de alterar el metabolismo de las células endoteliales, favoreciendo la formación de más radicales libres (Mata et al., 2015). Por último, se vio que presentaba actividad arilesterasa, hidrolizando ésteres aromáticos como el acetato de fenilo (Nus et al., 2008).



**Figura 6:** Esquema de las reacciones catalizadas por la PON1. **Fuente:** (Nus et al., 2008).

La paraoxonasa forma parte de una familia multigénica formada por tres genes PON1, PON2 y PON3. Cada gen codifica una enzima diferente, pero todas con propiedades antioxidantes. La actividad PON1 es la más estudiada en relación a distintas enfermedades incluido el cáncer. PON1 posee diversos polimorfismos que afectan a su capacidad enzimática y a su función antioxidante (Stevens et al., 2008). Al ser una enzima esterasa ampliamente distribuida entre todos los tejidos del cuerpo, también está presente en el plasma sanguíneo con un grado variable de actividades interindividuales. La fuente de esta variabilidad funcional ha demostrado en estudios epidemiológicos y moleculares que es consecuencia de los polimorfismos del gen PON1. Los polimorfismos genéticos funcionales más comúnmente estudiados en la región de codificación de la PON1 son los polimorfismos en la posición 55 y 192, debido a una sustitución de glutamina (Q) en la posición 192 por arginina (R) que conduce a la formación del polimorfismo Q192R del gen, y a la sustitución de leucina (L) en la posición 55 por metionina (M), que conduce a la formación del polimorfismo L55M (Uluocak et al., 2017). De acuerdo con los resultados de estudios previos relevantes, se ha demostrado que las alteraciones funcionales en la actividad de PON1

pueden ocurrir debido a estos polimorfismos genéticos de la enzima. Se ha demostrado que la actividad PON1 es más fuerte en los portadores del alelo 192R que en los portadores del alelo Q y en los portadores del alelo 55L que en los portadores del alelo M, sin embargo, en el estudio realizado por Uluocak et al. (2017), no encontraron relación entre el desarrollo de CP y los polimorfismos del gen PON1, a pesar del conocimiento de la disminución de la actividad PON1, con la presencia de estos polimorfismos (Uluocak et al., 2017). El siguiente estudio de (n=1.268 casos y n=1.268 controles) (Stevens et al., 2008) obtuvo como resultado que la combinación del genotipo que incluía un alelo variante de ambos SNP (QR / LM) se asoció con un mayor riesgo de CP de más del doble, sugiriendo que el Q129R y el L55M SNP podrían estar asociados con un mayor riesgo de agresión a la próstata, tal vez por la atenuación de la actividad de PON1. El estudio de Zhang et al. (2015) concluyó, que el polimorfismo Q192R podría aumentar la susceptibilidad al CP. Se realizó un metaanálisis de (n=7.073 casos y n=9.520 controles) de 25 estudios de casos y controles publicados, donde se observó un mayor riesgo de CP en personas heterocigotas para el polimorfismo L55M (Fang et al., 2012). Sin embargo algunos estudios muestran discrepancia con las afirmaciones anteriores, como Bhattacharyya y col. (2008) que en un estudio prospectivo de cohorte sugirieron que la presencia del genotipo Q192, estaba asociado con una menor actividad de PON1, al igual que Gaidukov y col (2006). Un estudio realizado en 2012, concluyó que el genotipo homocigoto mutado RR192 podía tener un efecto protector contra el estrés oxidativo, debido a la disminución de las especies reactivas de oxígeno (Kotani et al., 2012). En el estudio de Marchesani et al. (2003), buscando nuevas mutaciones funcionales de PON1, identificaron un nuevo polimorfismo que se asoció con el aumento del riesgo de CP. Se trata de una sustitución de alanina (A) por glicina (G) en el exón 4 en la posición 304 dando como resultado la sustitución de una isoleucina (I) por valina (V) en el codón 102 (I102V). En los resultados se obtuvo que los hombres con el alelo 102V tenían un riesgo 6 veces mayor para la primera manifestación clínica de CP (Marchesani et al., 2003).

Respecto a la relación entre la actividad PON1 y el CP, según nuestro conocimiento, sólo existen tres estudios que la hayan investigado (Benli et al., 2017; Samra et al., 2011; Eroglu et al., 2013). En el estudio realizado por Benli et al. (2017), se analizó la actividad PON1 utilizando como sustrato fenilacetato en 110 individuos mayores de 40 años; (n=66 pacientes con un valor de PSA  $\geq 4$  ng/ml y n=44 pacientes

con un valor de PSA <4 ng/ml como grupo control). Obtuvieron como resultado, una disminución significativa de la actividad PON1 en los pacientes con valores de PSA  $\geq$ 4 ng/ml, sin embargo, no obtuvieron diferencias significativas entre los pacientes diagnosticados de CP con los no diagnosticados de CP, ambos con valores de PSA  $\geq$ 4 ng/ml (Benli et al., 2017). En el estudio realizado por Samra et al. (2011), se estudiaron las actividades paraoxonasa y arilesterasa en individuos con diferentes cánceres, entre ellos (n=20 con CP), observando una disminución de estas dos actividades en los pacientes con cáncer. Sin embargo, en la investigación llevada a cabo por Eroglu et al. (2013), obtuvieron resultados opuestos a los anteriores, pues los pacientes con CP, presentaron un aumento de la actividad paraoxonasa respecto a los controles, en cambio, estas diferencias significativas no se vieron con la actividad arilesterasa. Otro estudio (Asare et al., 2017), obtuvo resultados similares al de Samra et al. (2011), pero no se estudió ni se incluyó el CP como parámetro, se clasificaron los casos en pacientes con hiperplasia benigna de próstata y los controles fueron hombres con PSA normal y sin hiperplasia, a estos grupos se les realizó la actividad enzimática de PON1 utilizando como sustrato, paraoxón y fenilacetato, ambas actividades fueron inferiores en los casos que en los controles (Asare et al., 2017) .

Podemos deducir de todas las investigaciones anteriormente citadas, que la actividad PON1 está modulada por los polimorfismos Q192R, L55M e I102V del gen PON1. Los alelos de estos polimorfismos que dan lugar a una menor actividad de PON1, los encontramos en hombres con CP. Además podemos ver una disminución de la actividad PON1, independientemente de conocer los polimorfismos, en hombres con PSA  $\geq$ 4 ng/ml, con hiperplasia benigna de próstata y con CP. La determinación de la actividad PON1, podría ser un marcador de diagnóstico para determinar enfermedades inflamatorias de la próstata, como sería el CP.

Además, vamos a estudiar la asociación de la actividad PON1 con la DM, pues los pocos estudios que han investigado esta asociación, han mostrado que la DM puede alterar la PON1, aumentando su actividad y actuando como factor de protección (Blum et al., 2006; Lee et al., 2005) y según nuestro conocimiento, no existe ningún estudio que evalúe la asociación entre la DM y la actividad PON1 utilizando los tres sustratos, paraoxón, fenilacetato y dihidrocoumarina, denominándose respectivamente paraoxonasa, arilesterasa y lactonasa (Lou-Bonafonte et al., 2015).



## **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

### **1. JUSTIFICACIÓN**

El conocimiento de la variabilidad de los genes y la actividad de la enzima antioxidante PON1, relacionada con la susceptibilidad al CP y su evolución resulta fundamental para explicar la distinta respuesta fenotípica de cada individuo a la dieta; asimismo, establece las bases que orienten el diseño de dietas personalizadas para una mejor prevención y tratamiento. En estudios recientes se ha demostrado una relación entre la ingesta de dietas ricas en antioxidantes como la DM y la incidencia y progresión del CP. Sin embargo, no existen estudios en poblaciones mediterráneas, como España, que analicen el papel de esta dieta en la etiología del CP. Asimismo, el análisis de la actividad enzimática de PON1 en el CP que propone este estudio, supone un avance cualitativo en el conocimiento de la interacción de las enzimas antioxidantes con los componentes de la DM.

### **2. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Analizar el impacto de la actividad de la enzima antioxidante PON1 en la incidencia y agresividad del CP y estudiar la interacción entre la actividad enzimática y el efecto de los antioxidantes dietéticos en el CP.

#### **Objetivos específicos**

1. Determinar la actividad enzimática de la PON1 frente a tres sustratos en pacientes con CP y en individuos control.
2. Estudiar la posible asociación entre la actividad enzimática de la PON1 con el CP.
3. Determinar el índice de calidad antioxidante de la dieta y analizar su posible influencia en la actividad enzimática de la PON1.

4. Determinar la posible influencia de la ingesta de nutrientes de la DM con la incidencia y agresividad del CP.
5. Determinar la adherencia a la DM en pacientes y en individuos control.
6. Estudiar la posible influencia de la adherencia a la DM con la incidencia y agresividad del CP.
7. Estudiar la posible relación de los antioxidantes de la dieta y el CP con los parámetros bioquímicos.

# MATERIALES Y MÉTODOS

## 1. MATERIALES

### 1.1. Diseño y población de estudio

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo longitudinal de casos control sobre el estado nutricional y grado de adherencia a la DM, sobre los valores de actividad de la enzima antioxidante paraoxonasa (PON1), parámetros bioquímicos, valores de PSA y resultados de biopsia de próstata en una cohorte de 321 varones seleccionados por el Servicio de Urología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

En este estudio se incluyeron aquellos pacientes con PSA superior a 4 ng/ml que fueron posteriormente sometidos a una biopsia de próstata para averiguar si este valor superior al umbral establecido como normal se debía a la presencia de un CP. Después del análisis de Anatomía Patológica, los sujetos fueron clasificados en pacientes (n=161) y controles (n=160). La edad media de los individuos de este estudio fue de 66.9, con una desviación estándar (DE) de 7.74.

A la cohorte de individuos con biopsia positiva y afectados por CP se les realizó medidas de gradación y estadificación clínicas por parte del equipo de urólogos. Posteriormente se les clasificó en función del grado histopatológico, clasificación de Gleason y según el riesgo, mediante la estadificación de D'Amico.

Esta investigación comenzó en 2012 seleccionando a los grupos de estudio mediante criterios clínicos llevados a cabo por los urólogos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada y finalizando en 2015 con la realización de las encuestas nutricionales a todos los individuos de este estudio, tanto casos como controles.

Se requirieron consentimientos informados de todos los participantes en el ensayo. El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional y el Comité de Ética del Hospital Virgen de las Nieves y dirigido de acuerdo con el protocolo establecido con la Declaración de Helsinki.

## **2. MÉTODOS**

### **2.1. Métodos de valoración nutricional**

#### **2.1.1. Mediciones antropométricas**

Todos los pacientes que entraron a formar parte del estudio fueron medidos usando un estadiómetro (Seca, modelo 220, Hamburgo, Alemania) y pesados usando una báscula de suelo (Seca Floor Scale, modelo 861).

Se les calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) usando la fórmula peso (kg)/altura (m<sup>2</sup>) así como el Índice de Masa Corporal Magra (LBM por sus siglas en inglés) a través de la fórmula:  $[2.447 - 0.09516 \text{ edad (años)} + 0.1074 \text{ altura (cm)} + 0.3362 \text{ peso (kg)}]$  dividido entre 0.732 (Andersson et al., 1997).

#### **2.1.2. Encuesta alimentaria**

A todos los individuos seleccionados se les realizó un cuestionario que constaba de los siguientes apartados:

1. Datos del sujeto: nombre completo y edad.

2. Cuestionario de Recuerdo 24h (R24h): cuestionario retrospectivo, de formato abierto, en el que principalmente se recoge la dieta que ha seguido el paciente a lo largo del día anterior; desde la primera ingesta realizada hasta la última incluyendo la hora a la que se realizó, el tipo de preparación culinaria empleada y la cantidad o en su defecto el tamaño de ración de la comida. En nuestro estudio además se incluyó un R24h de un día festivo.

3. Cuestionario de adherencia a la DM: se utilizó un cuestionario corto de catorce ítems validado para la población española y utilizado en el estudio PREDIMED. Para obtener el índice de puntuación se asignó el valor de +1 si la respuesta era favorable con respecto a cada uno de los ítems y 0 en el caso contrario (Estruch et al., 2006).

Después de sumar los valores obtenidos en los 14 ítems se determinó el grado de adherencia a la DM, de manera que una puntuación total mayor o igual a nueve se

calificó como dieta con buen nivel de adherencia y si la suma total era menor de nueve, se calificó como dieta de baja adherencia.

### **2.1.3. Índice de calidad antioxidante de la dieta (DAQS)**

Se utilizó un índice de calidad antioxidante de la dieta (Dietary antioxidant quality score (DAQS)) para calcular la ingesta antioxidante-nutriente (Tur JA et al., 2005). La puntuación de este índice hace referencia a la ingesta de ciertas vitaminas y minerales que han demostrado actuar como antioxidantes dietéticos: selenio, zinc, vitamina A, vitamina C y vitamina E.

La ingesta diaria de nutrientes se comparó con la ingesta diaria recomendada para la población española (RDI) (Moreiras et al., 2011).

La ingesta de cada uno de los cinco nutrientes se evaluó por separado mediante la asignación de un valor de 0 o 1 a cada nutriente. Cuando la ingesta fue inferior a 2/3 de la RDI, se asignó un valor de 0. De la misma forma, cuando la ingesta fue mayor o igual de 2/3 de la RDI, se asignó un valor de 1. Así, la puntuación total del índice dietético de calidad antioxidante oscila entre 0 (muy poca calidad) a 5 (mucha calidad) (Rivas et al., 2012).

### **2.1.4. Programas para el análisis de los cuestionarios y el tratamiento estadístico de los datos**

Los datos obtenidos se codificaron en bases de datos, utilizándose para su análisis los siguientes programas:

- Paquete informático Microsoft Office: se utilizó Microsoft Excel para crear la base datos donde se iban añadiendo los resultados de la evaluación nutricional de los cuestionarios R24h así como los resultados de los cuestionarios de adherencia.

- Programa estadístico SPSS v.20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA): mediante este programa se realizó el análisis de las distintas variables continuas y cualitativas codificadas en la base de datos, para obtener los resultados del estudio realizado.

- Programa Alimentación y Salud v.2.0 (2001-AYS-74030-52289; Bitfarma): programa de valoración nutricional con el que se valoró el cuestionario de R24h y así se

pudo obtener una lista de los nutrientes consumidos por los pacientes encuestados según la tabla de composición de alimentos que contiene dicho programa; Tabla de Composición de Alimentos de Mataix (Mataix, 2009).

## **2.2. Métodos de laboratorio**

### **2.2.1. Preparación de las muestras**

Las muestras se obtuvieron por punción venosa y seguidamente se trasladaron sumergidas en baño de hielo seco, en una nevera portátil, garantizando su correcta conservación, desde el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, al laboratorio del Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Antropología Física de Granada, procediendo a la obtención de suero y de lisado de eritrocitos, inmediatamente a su llegada. Entre la extracción, en el hospital y el procesado, en el laboratorio, transcurrieron menos de seis horas. Los tubos se centrifugaron a 3000 rpm/10 minutos, obteniendo suero por un lado y plasma a partir de tubos con citrato como anticoagulante. El proceso para obtener el lisado de eritrocitos fue el siguiente, a los tubos con anticoagulante se les hizo una señal del volumen total, ya que cuando se separó el plasma de los eritrocitos, se agregó NaCl 0.9 % hasta esa señal, mezclándose por inversión suave. Se volvió a centrifugar a 3000 rpm/10 minutos y se eliminó el NaCl. El proceso de lavado con NaCl se repitió 2 veces más. Después del proceso de lavado, se reconstituyó con agua fría Mili-Q hasta el volumen inicial, dejando las muestras durante 15 minutos en baño de hielo, para obtener el lisado de eritrocitos. El suero se dividió en alícuotas de 1 ml para determinar las actividades enzimáticas y el FRAS y el lisado de eritrocitos en alícuotas de 0.5 ml para determinar la catalasa. Todas las alícuotas se conservaron por debajo de -20°C, hasta el momento de su análisis. Estudios previos han demostrado que en esas condiciones las actividades fueron estables durante al menos 3 meses.

### 2.2.2. Ensayos enzimáticos

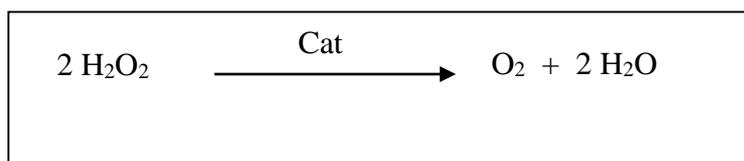
El análisis de los ensayos enzimáticos se realizó en un espectrofotómetro UV-Visible de doble haz Perkin-Elmer Lambda 2, con portacubetas múltiple termostatizado. La actividad catalasa, arilesterasa y paraoxonasa se realizó como ya está descrito en la tesis de López-Guarnido (2005) y la actividad lactonasa y el FRAS como se ha descrito en la tesis de Lozano-Paniagua (2017). Pasamos ahora a describirlas:

#### A) Catalasa (Cat). [EC 1.11.1.6.]

*Fundamento:*

La determinación de la catalasa se realizó según el método descrito por Aebi (1984), basado en la siguiente reacción:

La descomposición del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, se mide mediante el descenso de absorbancia a 240 nm.



*Reactivos:*

- \* Buffer fosfato 50 mM, pH 7.0.
- \* Solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 10.34 mM en el buffer anterior.

*Metódica:*

Los reactivos fueron añadidos a la cubeta de cuarzo y se agitaron por inversión suave:

<i>Reactivos</i>	<i>Volumen en cubeta</i>	<i>Concentración en cubeta</i>
Solución H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 10.34 mM	2.9 ml	10 mM
Muestra*	100 µl	

\*Muestra: lisado de eritrocitos 1/50 en buffer fosfato, 50mM, pH 7.0.

Inmediatamente al adicionar la muestra, comenzó la reacción, realizando las lecturas en cubetas de cuarzo de 3 ml. Se monitoreó el descenso de absorbancia a 240 nm al desaparecer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> cada 15 segundos durante 1 minuto. La temperatura de la cubeta se mantuvo a 20°C ± 0.1.

$$\text{Actividad enzimática (k/l)} = 229.5 \times \log \frac{A_1}{A_2}$$

k: constante de primer orden de la reacción enzimática.

A<sub>1</sub>: absorbancia a los 15 segundos.

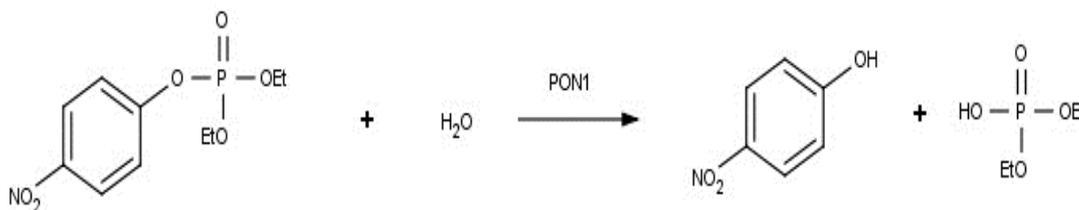
A<sub>2</sub>: absorbancia a los 30 segundos.

**B) Paraoxonasa (PON1). [EC 3.1.8.1]. Esta enzima se determinó utilizando tres sustratos diferentes: paraoxón, fenilacetato y dihidrocoumarina**

***B.1. -Paraoxón-hidrolasa (POasa)***

*Fundamento:*

El paraoxón es hidrolizado a *p*-nitrofenol y ácido O,O- dietilfosfórico. El anión *p*-nitrofenol presenta un color amarillo que se mide selectivamente a 405 nm.



La actividad se determinó por el método de Reiner y Radic (1985). Esta actividad también se determinó en presencia de NaCl 1M (Paraoxonasa estimulada por sal, ssPOasa).

*Reactivos:*

- \* Buffer Tris- HCl 100 mM, pH 7.4, CaCl<sub>2</sub> 1 mM.
- \* Buffer Glicina-NaOH 100 mM, pH 10, CaCl<sub>2</sub> 1 mM.
- \* Buffer Glicina-NaOH 100 mM, pH 10, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, NaCl 1 M.
- \* Soluciones de paraoxón 1 mM en los buffers anteriores.

*Metódica:*

<i>Reactivos</i>	<i>Volumen en cubeta</i>	<i>Concentración en cubeta</i>
Solución de paraoxón 1 mM	0.95 ml	
- Tris- HCl 100 mM		95 mM
- CaCl <sub>2</sub> 1 mM		0.95 mM
- Paraoxón 1 mM		0.95 mM
37°C / 3 minutos		
Muestra (suero)	100µl	

La reacción se inició al agregar la muestra de suero a la cubeta, midiendo la hidrólisis de paraoxón a *p*-nitrofenol a 405 nm en intervalos de 30 segundos durante 2 minutos. Las lecturas se realizaron frente al aire en microcubetas desechables.

La actividad catalítica se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Actividad catalítica (U/l)} = \Delta\text{DO}/\text{min} \times 1250$$

## **B.2. -Fenilacetato-Arilesterasa (ArE)**

### *Fundamento:*

La actividad arilesterasa se determinó siguiendo el método descrito de Junge y Klees (1984). El fenilacetato se hidroliza a fenol y ácido acético. Se mide espectrofotométricamente la formación de fenol a 270 nm.



### *Reactivos:*

- \* Buffer 1: Tris-Acetato 100 mM, pH 7.4, Cl<sub>2</sub> Ca 10 mM.
- \* Solución de Fenilacetato 8.08 mM.
- \* Buffer 2: Tris-Acetato 50 mM, pH 7.4, CaCl<sub>2</sub> 5 mM.

### *Metódica:*

<i>Reactivos</i>	<i>Volumen en cubeta</i>	<i>Concentración en cubeta</i>
Buffer 1:		
-Tris-Acetato 100 mM		47.6 mM
- CaCl <sub>2</sub> 10 mM		4.76 mM
Fenilacetato 8.08 mM		3.85 mM
25°C / 3 minutos		
Muestra*	100 µl	

\*Muestra: suero diluido 1/50 en el buffer 2.

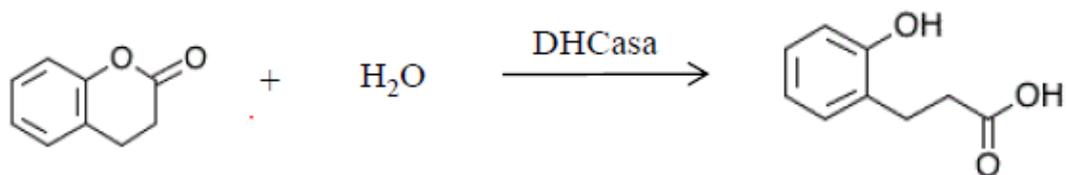
La reacción comenzó con la adición de la muestra, midiéndose la absorbancia cada 20 segundos durante 2 minutos.

$$\text{Actividad catalítica (kU/l)} = \Delta\text{DO}/\text{min} \times 35472.5$$

### ***B.3. -Dihidrocumarina-Lactonasa (DHCasa)***

*Fundamento:*

La actividad lactonasa de la PON1 se determinó siguiendo el método de Draganov et al., (2000), donde la dihidrocumarina es hidrolizada a melilotato. Se mide espectrofotométricamente la formación de melilotato a 270 nm.



*Reactivos:*

- Buffer Tris-HCl 50 mM, pH 7, CaCl<sub>2</sub> 1 mM.
- Solución de Dihidrocumarina 100 mM en metanol.

*Metódica:*

<i>Reactivos</i>	<i>Volumen en cubeta</i>	<i>Concentración en cubeta</i>
Buffer Tris-HCl :	965 $\mu$ l	
- Tris-HCl 50 mM		48.25 mM
- CaCl <sub>2</sub> 1 mM		0.96 mM
Muestra*	25 $\mu$ l	
37 °C / 3 minutos		
Dihidrocumarina 100 mM	10 $\mu$ l	1.0 mM

\*Muestra: suero diluido 1/5 en el buffer.

La reacción comenzó con la adición de la muestra, midiéndose la absorbancia cada 20 segundos durante 2.5 minutos. Al valor obtenido en cada determinación se le debe restar el blanco que se realiza al principio de cada serie.

$$\text{Actividad catalítica (U/ml)} = \Delta\text{DO/min} \times 154.4$$

### **2.2.2. Cociente paraoxonasa/arilesterasa (POasa/ArE)**

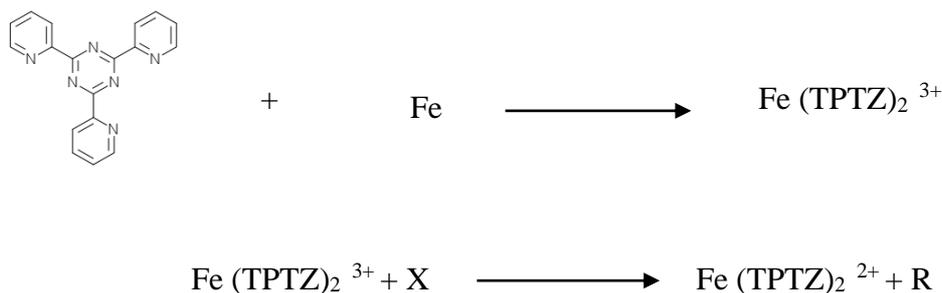
La paraoxonasa sérica humana presenta un sistema enzimático bastante cambiante para quienes analizan la farmacogenética y enzimas capaces de inactivar fármacos y potentes químicos ambientales, como el paraoxón (La Du BN, 1988). La enzima PON1 es una enzima muy polimórfica, siendo uno de los polimorfismos más estudiados el 192, cuyas bases genéticas identificaron en 1993 (Adkins et al., 1993; Humbert et al., 1993). Este polimorfismo consiste en la existencia de una mutación donde se sustituye el aminoácido glutamina (Q) en posición 192 por arginina (R), dando lugar a una disminución de la tasa de hidrólisis de paraoxón (POasa) en el siguiente orden: 192 RR > 192 QR > 192 QQ. Los genotipos RR, QR y QQ corresponden a los fenotipos BB, AB y AA. (Williams et al., 1993).

El genotipo PON1 192 se puede predecir mediante la representación gráfica de las actividades POasa y ArE (Eckerson et al, 1983) o POasa y diazoxonasa (DZOasa) (Richter y Furlong, 1999), existiendo una diferencia del 5-10% entre procedimientos fenotipado y genotipado (Jarvik et al., 2003). En la tesis se ha determinado el fenotipo mediante la representación gráfica del histograma de frecuencias a partir del cociente entre la actividad paraoxonasa y la arilesterasa. Ello ha generado tres nubes de puntos, que se corresponden con los fenotipos (AA, AB y BB) (López-Guarnido; 2005).

#### 2.2.4. Capacidad Antioxidante del Suero (FRAS)

*Fundamento:*

La capacidad antioxidante total del suero, FRAS (Ferric Reducing Ability of Serum), está basado en el método propuesto por Benzie and Strain (1996).



En este método medimos la capacidad que tiene el suero de reducir un complejo que contiene hierro (III) a hierro (II) a pH ácido. El complejo  $\text{Fe (TPTZ)}_2^{2+}$  se puede medir por espectrofotometría UV-VIS a una longitud de onda de 593 nm. La ventaja de este método está en su potencial de reducción del par  $\text{Fe (III)/Fe (II)}$  ya que es mucho más elevado que el de la mayor parte de especies antioxidantes que se encuentran en el suero sanguíneo, siendo capaz de oxidarlas. Por tanto, el método es válido para la mayoría de antioxidantes, pero no permite la determinación de grupos tiólicos.

Para ello se establece una recta patrón, midiendo la absorbancia en disoluciones patrones de sulfato ferroso de 0  $\mu\text{M}$ , 300  $\mu\text{M}$ , 500  $\mu\text{M}$ , 700  $\mu\text{M}$ , 900  $\mu\text{M}$  y 1200  $\mu\text{M}$ .

*Reactivos:*

- \* Buffer Acetato sódico 300 mM, pH 3.6.
- \* Ácido clorhídrico 40 mM.
- \* TPTZ 10 mM, en ácido clorhídrico 40 mM.
- \* Cloruro férrico 20 mM.
- \* Disolución patrón de Sulfato ferroso 2 mM.

*Metódica:*

Primero se prepara la disolución de reactivo FRAS y se conserva protegido de la luz durante el ensayo.

Reactivo FRAS	
<i>Reactivos</i>	<i>Volumen</i>
Buffer acetato 300 mM, pH 3.6	100 mL
TPTZ 10 mM, HCl 40 mM	10 mL
FeCl <sub>3</sub> 20 mM	10 mL

Las diluciones del patrón se preparan a partir de la disolución madre 2 mM de sulfato ferroso.

<i>Patrón</i>	<i>FeSO<sub>4</sub> 2 mM</i>	<i>Agua</i>	<i>Patrón</i>	<i>FeSO<sub>4</sub> 2 mM</i>	<i>Agua</i>
0 µM	0 mL	5000 mL	688 µM	430 mL	4570 mL
288 µM	180 mL	4820 mL	896 µM	560 mL	4440 mL
480 µM	300 mL	4700 mL	1200 µM	750 mL	4250 mL

El ensayo consiste en:

<i>Reactivos</i>	<i>Volumen</i>	<i>Concentración final</i>
Reactivo FRAS	830 $\mu$ L	
Buffer acetato 300 mM pH 3.6		250 mM
TPTZ 10 mM,		0.8 mM
HCl 40 mM		3.2 mM
FeCl <sub>3</sub> 20 mM		1.7 mM
Muestra*	110 $\mu$ L	
	37 °C / 10 minutos	
	Medir a 593 nm	

\*Muestra: Suero diluido 1/4 en agua miliQ.

La reacción comienza cuando se agrega el suero diluido a la cubeta y se incuba a 37°C durante 10 minutos. Para obtener la curva patrón la metodología es la misma, excepto que en lugar de adicionar la muestra, se añaden las distintas disoluciones de FeSO<sub>4</sub> con las concentraciones anteriormente indicadas. Las lecturas se realizaron frente al aire y se extrapolaron en la curva patrón obtenida con las disoluciones de FeSO<sub>4</sub>. La capacidad antioxidante total (FRAS) se expresa en ( $\mu$ moles de Fe<sup>2+</sup>) / (L de suero).



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, vamos a presentar los resultados obtenidos en esta tesis, procedentes de la investigación realizada en el período de 2012 a 2015 y a su consecuente discusión a partir de los datos de una cohorte de 321 varones con un PSA superior a 4 ng/ml y con una edad media de 66.9 años.

### 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio se describe en la Tabla 1. Los casos eran de edades ligeramente superiores a los controles (ver datos en la tabla).

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de casos y controles

	Biopsia negativa (%)	Biopsia positiva (%)	<i>p</i>
<b>Edad</b>			
≤ 65	42.5	24.5	< 0.05
[66-75]	36.2	46.3	
> 75	21.3	29.2	
<b>Diabetes</b>			
Con diabetes	26.5	16.3	> 0.05
Sin diabetes	73.5	83.7	
<b>Alcohol</b>			
Sí	14.2	10.5	> 0.05
No	85.8	89.5	
<b>Cáncer familiar</b>			
Ninguno	62.6	39.8	< 0.05
Cáncer de próstata	8.3	12.5	
Otros	29.1	47.7	
<b>IMC</b>			
Normal	20.5	19.8	> 0.05
Sobrepeso	45.2	52.3	
Obesidad	34.3	27.9	
<b>Tabaco</b>			
Fumador	21.5	23.6	> 0.05
Ex fumador	45.3	39.5	
No fumador	33.2	36.9	
<b>Actividad física</b>			
No	59.2	58.3	> 0.05
Sí	40.8	41.7	
<b>Café</b>			
Sin café	63.2	59.6	> 0.05
Con café	36.8	40.4	
<b>Trabajo (%)</b>			
Agricultura	22.4	25.3	< 0.05
Industria	13.2	16.6	
Construcción	12.7	7.2	
Otros	51.7	50.9	

*p*: Valor *p* de significación estadística ≤ 0.05. Test de Fisher.

IMC: Índice de masa corporal.

En nuestro estudio, los estados nutricionales revelaron que el 52.3% de los casos tenían sobrepeso y el 27.9% eran obesos, sólo el 19.8% de los pacientes tenían un índice de masa corporal adecuado (IMC). No hubo diferencias importantes entre casos y controles relacionados con el IMC, hábito tabáquico, actividad física, consumo de café, consumo de alcohol y la presencia de diabetes. Sin embargo, la obesidad se ha asociado en la mayoría de estudios con un aumento del riesgo de CP avanzado (Fesinmeyer et al., 2009; Kaaks et al., 2010; Cao et al., 2011; Lavalette et al., 2018; Dickerman et al., 2019; Hurwitz et al., 2020).

Donde se encontraron diferencias significativas entre casos y controles, fue en la edad, el historial de cáncer familiar y el trabajo. A partir de los 66 años, un mayor porcentaje de los hombres (46.3% vs. 36.2%) desarrolló CP, lo cual no es de extrañar ya que la edad es uno de los factores de riesgo más importantes, existiendo una proporcionalidad entre el incremento de edad y el aumento de riesgo de desarrollar CP (Malik et al., 2018), ya que con la edad aparecen proliferaciones acinares atípicas y neoplasia intraepitelial prostática (PIN) (Ferrís-I-Tortajada, García-I-Castell et al., 2011), además los mecanismos de defensa antioxidantes disminuyen con la edad, aumentando el estado prooxidante frente al antioxidante en muchos tejidos, como el prostático, dando lugar a un estado más oxidativo y como consecuencia, contribuyendo al inicio y progresión del CP (Udensi et al., 2016). Antes de los 45 años se diagnostican menos del 0.6% de todos los casos, y a partir de los 65 años, entre el 62-85%. (Ferrís-I-Tortajada, García-I-Castell et al., 2011). Los datos de un registro hospitalario en España mostraron que en 2010, la edad media en el momento del diagnóstico era de 69 años y el 56.5% de los pacientes tenían una puntuación de Gleason  $\leq 6$  (Campá et al., 2016). Según los datos recopilados por el Instituto Nacional del Cáncer, EE.UU., dentro de la Epidemiología de la vigilancia y los resultados finales (SEER), la edad media para diagnosticar el CP en los hombres es de 67 años (Grozescu et al., 2017), con una tasa de incidencia de casi el 60% en hombres mayores de 65 años (Rawla et al., 2019).

La historia familiar de CP de casos frente a controles (12.5% vs. 8.3%), también contribuye de forma significativa en el riesgo de desarrollar un CP. Estos antecedentes, duplican el riesgo de desarrollo de la enfermedad en los familiares de primer grado y parecen estar asociados con un mayor riesgo entre los hombres menores de 65 años, además, en el CP hereditario del 40% al 50% de los casos, se deberá a este factor (Rodríguez-Sánchez et al., 2019; Giri et al., 2016). Respecto al CP familiar, se ha

observado que los hombres pertenecientes a familias con cáncer de mama y ovario hereditario y portadores de mutaciones en los genes de reparación del ADN, principalmente el BRCA2, tienen un mayor riesgo de padecer CP agresivo (Pilié et al., 2017). Un estudio obtuvo como resultado, el aumento de riesgo de CP si un hombre tenía un familiar con CP o cuatro o más familiares diagnosticados con otros tipos de cáncer (Yu et al., 2017).

Un mayor porcentaje de los casos (25.3% vs. 22.4%) eran empleados con trabajos derivados de la agricultura. Un estudio llevado a cabo por Sritharan et al. (2016) sobre las exposiciones a ciertos trabajos y el CP, observaron un riesgo elevado de CP en los trabajadores empleados en la industria forestal, de madera y de papel y un menor aumento de riesgo, sin ser significativo, en la agricultura y en la minería, sin embargo, otro estudio realizado por estos mismos investigadores en 2017 en hombres canadienses, sí vieron un aumento del riesgo de CP en agricultores (Sritharan et al., 2017) pero en 2019, algunos de estos investigadores, en otro estudio a mayor escala, obtuvieron un mayor riesgo para el CP en los trabajadores de la construcción y otros empleos, pero no para los agricultores (Sritharan et al., 2019).

## **2. DIETA MEDITERRÁNEA Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

La exposición a dietas inadecuadas durante la vida puede influir en la progresión de CP debido a la larga etapa preclínica (Mehdad et., 2010). Schwingshackl y Hoffmann (2014), en un metaanálisis, confirmaron el concepto de que una alta adherencia a la DM se asoció con una reducción significativa en la mortalidad y la incidencia de cáncer en un 10% (RR: 0.90, IC del 95%: 0.86-0.95,  $p < 0.0001$ ). En particular, los autores evaluaron que el riesgo de CP podría reducirse en un 4% con una alta adherencia a la DM. En su revisión, los autores confirmaron el concepto de que los factores dietéticos podrían reducir el riesgo de cáncer a través de varios mecanismos, como la supresión de mutaciones espontáneas de ADN, la modulación de células proliferativas, la metilación del ADN y la inducción de la apoptosis (Schwingshackl et al., 2014).

En este estudio, el porcentaje de ingesta de los productos específicos de la DM se comparó de acuerdo con los resultados de la biopsia (Tabla 2). Se encontró que los sujetos con CP (biopsia positiva) eran menos propensos a consumir aceite de oliva como la grasa culinaria principal (98.5% vs. 100%), verduras (48.57% vs. 50.66%),

frutas (58.57% vs. 61.33%) y pescado (49.32% vs. 50.30%) que los sujetos sanos. De lo contrario, estos mismos sujetos (biopsia positiva), consumían más cantidad de productos cárnicos, mantequilla y bebidas carbonatadas. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Schwingshackl y Hoffmann (2014), también reiteraron el papel altamente protector del aceite de oliva, que es uno de los principales componentes de la DM.

**Tabla 2.** Adherencia a la DM y resultados de la biopsia

Items		Biopsia negativa (%)	Biopsia positiva (%)	<i>p</i>
¿Utiliza el aceite de oliva como principal grasa culinaria?	Sí	100	98.5	> 0.05
¿Cuánto aceite de oliva consume en un día determinado (incluido el utilizado para freír, ensaladas, comidas fuera de la casa, etc.)?	≥ 4 cda	62.6	65.71	> 0.05
¿Cuántas raciones de verduras consume al día? (1 porción: 200 g [considere los platos de acompañamiento como la mitad de una porción])	≥ 2 (≥ 1 en crudo o ensalada)	50.66	48.57	> 0.05
¿Cuántas unidades de fruta (incluidos los zumos de frutas naturales) consume al día?	≥ 3	61.33	58.57	> 0.05
¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas o productos cárnicos (jamón, salchicha, etc.) consume usted al día? (1 porción: 100-150 g)	< 1	68.00	72.85	> 0.05
¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o crema consume al día? (1 porción: 12 g)	< 1	81.33	85.71	> 0.05
¿Cuántas bebidas dulces o carbonatadas bebe al día?	< 1	68.00	78.57	> 0.05
¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana? (1 porción de 100-150 g de pescado o 4-5 unidades o 200 g de mariscos)	≥ 3	50.30	19.32	> 0.05
¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 porción: 150 g)	≥ 3	38.66	38.57	> 0.05

*p*: Valor *p* de significación estadística ≤ 0.05. Test de Fisher; cda: cucharada

**Tabla 2 (continuación).** Adherencia a la DM y resultados de la biopsia

Items		Biopsia negativa (%)	Biopsia positiva (%)	<i>p</i>
¿Cuántas veces a la semana consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles)?	≥ 2	58.66	62.85	> 0.05
¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (1 ración 30g)	≥ 3	39.00	40.00	> 0.05
¿Consumen usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en lugar de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas?	Sí	65.33	67.14	> 0.05
¿Cuántas veces a la semana consume vegetales cocinados, pasta, arroz, u otros platos aderezados con sofrito (salsa con tomate, cebolla, puerro o ajo frito en aceite de oliva)?	> 2	81.66	81.42	> 0.05
¿Cuántas copas de vino consume a la semana?	> 7	47.66	48.57	> 0.05

*p*: Valor *p* de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.  
cda: cucharada.

El aceite de oliva es el principal alimento común de la dieta en poblaciones mediterráneas, donde representa de uno a dos tercios de la ingesta total de grasa vegetal y es por lo tanto, una fuente relevante no sólo de grasas insaturadas, sino de otros componentes dietéticos y micronutrientes. Un estudio de casos y controles australiano, comparó a sujetos que no ingerían de forma habitual aceite de oliva, consumían  $<0.25$  y  $\geq 0.25$  l / mes, e informó de una asociación no significativa entre el consumo de aceite de oliva y el riesgo de CP (ambos OR=0.8) (Hodge et al., 2004). En un estudio de casos y controles realizado en Nueva Zelanda se aumentaron las ingestas de aceite vegetal rico en ácidos grasos monoinsaturados, el aumento de la ingesta de aceite se asoció con una reducción progresiva en el riesgo de CP [Riesgo relativo (RR)=0.5; 95% IC: 0.3-0.9;  $>5.5$  ml por día vs. no consumo,  $p=0.005$ ] (Norrish et al., 2000). Sin embargo, el riesgo de CP no se asoció con la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados en general o con sus principales fuentes de procedencia animal.

Las frutas y las verduras contienen numerosos componentes conocidos por sus efectos protectores en la inflamación, en la reacción redox celular, así como en los

procesos metabólicos y la función endotelial, que podría sumar al impacto protector tumoral. Además, el consumo regular de frutas y verduras facilita el control de peso en sujetos con sobrepeso para contrarrestar a la obesidad como un factor de riesgo para el cáncer (Schwingshackl et al., 2017). La obesidad se ha relacionado con el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (Chiurazzi et al., 2020). De hecho, se han encontrado mutaciones en el ADN mitocondrial jugando un papel en la génesis de numerosos cánceres (Pascual-Geler et al., 2017).

Aunque en nuestro estudio no haya una asociación entre la ingesta de DM y el CP, hay algunos estudios que sí encontraron una asociación entre una disminución del riesgo de desarrollar CP y la ingesta habitual de la DM (Trichopoulou et al., 2000; Itsiopoulos et al., 2009; Schneider et al., 2019; Russo et al., 2018; Ferrís-I-Tortajada et al., 2012). Trichopoulou et al. (2000), concluyeron que aproximadamente un 10% de la incidencia de CP, se podría prevenir con la ingesta de la DM. Se realizó un estudio en el que se asoció la adherencia a la DM con una reducción del daño del ADN, después de tres meses de intervención ( $p=0.013$ ). El daño en el ADN se ha asociado positivamente con el riesgo de CP, por lo tanto, el aumento de la protección y reparación del ADN es un resultado altamente deseable, que respalda el beneficio de una dieta rica en antioxidantes y baja en grasas saturadas. Los alimentos y nutrientes específicos, especialmente los antioxidantes y los compuestos polifenólicos, pueden afectar positivamente a la reparación del ADN (Erdrich et al., 2015). En contraposición a los resultados obtenidos por las investigaciones anteriores, hay tres estudios que no encontraron ninguna relación entre la ingesta de la DM y el riesgo de CP, tanto en estadios avanzados, de forma indirecta o antes de la aparición de la enfermedad (Möller et al., 2013; Ax et al., 2014; Bosire et al., 2013). No existen muchas investigaciones que hayan estudiado la influencia de la DM en el CP. De las pocas que hay, cinco están de acuerdo en que la DM previene el riesgo de CP, su progresión y su mortalidad, excepto los tres estudios anteriormente mencionados y el nuestro. Sin embargo, sí existen más estudios que relacionan los nutrientes de la DM de forma individual como factores protectores del CP y del cáncer en general, estando todos de acuerdo que se debe a la actividad antioxidante de estos nutrientes y que se encuentran en elevadas concentraciones en los alimentos que integran la DM.

En un metaanálisis de doce estudios de casos y controles ( $n=5.777$  casos y  $n=9.805$  controles) y de doce estudios de cohortes ( $n=445.820$  sujetos), con respecto a

la ingesta de pescado y la incidencia y mortalidad por CP (Szymanski et al., 2010) no se observó ninguna asociación significativa entre el consumo de pescado y una reducción de la incidencia de CP entre los estudios de cohortes (RR: 1.01; IC del 95%: 0.90-1.14;  $p=0.83$ ). En los estudios de casos y controles se vio una asociación débil entre la ingesta de pescado y la reducción de la incidencia de CP (RR: 0.85; IC del 95%: 0.72-1.00;  $p=0.05$ ).

Una de las posibles razones para obtener resultados inconsistentes de estudios epidemiológicos que examinan la asociación entre DM y CP puede ser debido al bajo número de tumores en estadios avanzados que presentan la mayoría de los estudios (Pascual-Geler et al., 2017).

En la tabla 3, se exploraron las asociaciones potenciales entre diferentes componentes de la DM y la agresividad del tumor de próstata (puntuación de Gleason  $\geq 7$ ). Entre la puntuación individual de los componentes, una alta ingesta de frutas, verduras y salsa de tomate cocida al estilo mediterráneo (sofrito) está relacionada con una menor agresividad. Sin embargo, hay controversia sobre el efecto de la DM en la terapia con testosterona en hombres con CP (Morgentaler et al., 2015). La DM podría contribuir en la elevación de los niveles de testosterona, sin embargo, recientemente se ha visto que la testosterona en la terapia de reemplazo tiene un papel protector contra el CP de alto grado, ya que no afecta ni al nivel de PSA en suero, ni al volumen de la próstata y tampoco a la tasa de flujo urinario máximo, además no causa riesgo de desarrollar CP, debido a que no hay diferencias significativas en la histología de la próstata después de la terapia (Yassin et al., 2017; Efesoy et al., 2016; Dong et al., 2015).

**Tabla 3.** Adherencia a la DM y agresividad del CP.

Items		Gleason <7 (%)	Gleason ≥7 (%)	p
¿Utiliza el aceite de oliva como principal grasa culinaria?	Sí	98.48	100	> 0.05
¿Cuánto aceite de oliva consume en un día determinado (incluido el utilizado para freír, ensaladas, comidas fuera de la casa, etc.)?	≥ 4 cda	63.63	65.55	> 0.05
¿Cuántas raciones de verduras consume al día? (1 porción: 200 g [considere los platos de acompañamiento como la mitad de una porción])	≥ 2 (≥ 1 en crudo o ensalada)	66.96	54.34	< 0.05
¿Cuántas unidades de fruta (incluidos los zumos de frutas naturales) consume al día?	≥ 3	57.57	44.44	< 0.05
¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas o productos cárnicos (jamón, salchicha, etc.) ¿consume usted al día? (1 porción: 100-150 g)	< 1	44.24	46.44	> 0.05
¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o crema consume al día? (1 porción: 12 g)	< 1	83.33	85.24	> 0.05
¿Cuántas bebidas dulces o carbonatadas bebe al día?	< 1	77.27	77.77	> 0.05
¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana? (1 porción de 100-150 g de pescado o 4-5 unidades o 200 g de mariscos)	≥ 3	46.96	44.44	> 0.05
¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 porción: 150 g)	≥ 3	40.90	11.11	> 0.05
¿Cuántas veces a la semana consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles)?	< 2	70.60	77.77	> 0.05
¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (1 ración 30g)	≥ 3	37.87	33.33	> 0.05

p: Valor p de significación estadística ≤ 0.05. Test de Fisher.  
cda: cucharada.

**Tabla 3 (continuación).** Adherencia a la DM y agresividad del CP.

Items		Gleason <7 (%)	Gleason ≥7 (%)	p
¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en lugar de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas?	Sí	82.12	88.88	> 0.05
¿Cuántas veces a la semana consume vegetales cocinados, pasta, arroz, u otros platos aderezados con sofrito (salsa con tomate, cebolla, puerro o ajo frito en aceite de oliva)?	>2	83.33	44.44	< 0.05
¿Cuántas copas de vino consume a la semana?	>7	48.48	43.33	> 0.05

p: Valor p de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.  
cda: cucharada.

Estas observaciones están de acuerdo con el hecho de que los hombres con CP, que están recibiendo tratamiento de privación de andrógenos, pueden tener un aumento del riesgo de desarrollar resistencia a la insulina e hiperglucemia, lo que los lleva a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Haidar et al., 2007).

El sofrito mediterráneo es un componente clave de la DM, proporciona interés nutricional debido a su alto contenido en compuestos bioactivos del ajo y la cebolla como la isoflavona, del tomate el licopeno y el aceite de oliva (Rodríguez-Rodríguez et al., 2017; Morgia et al., 2017). Los estudios han demostrado que las hormonas esteroides plasmáticas se han implicado en el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna y el CP (Grosman et al., 2016). La genisteína, un fitoestrógeno de la soja, está involucrada en las vías de señalización de estrógenos y andrógenos y puede actuar como agente protector frente al CP (Russo et al., 2017). El licopeno es el pigmento principalmente responsable de darle el color rojo oscuro al tomate. Peisch y col. (2017) sugirieron que varios factores dietéticos, como la salsa de tomate / licopeno y las verduras pueden influir disminuyendo el riesgo de progresión del CP (Peish et al., 2017). Recientemente, se ha encontrado que la presencia de otros ingredientes en el sofrito mediterráneo como el aceite de oliva virgen extra, la cebolla y el ajo mejoran la biodisponibilidad del licopeno (Rinaldi de Alvarenga et al., 2017). Además, se observó que la concentración plasmática de licopeno aumentó significativamente después de consumir tomates cocinados en aceite de oliva, en comparación con el consumo de

comidas con tomates cocinados sin aceite de oliva (Fielding et al., 2005). Algunos estudios tienen la hipótesis de que la ingesta habitual de una dieta rica en los alimentos que contienen licopeno reducen la agresividad potencial de CP al inhibir la neoangiogénesis que ocurre en el desarrollo tumoral (Zu et al., 2014). El papel principal del licopeno parece estar relacionado con la producción de una modulación en la actividad redox, desintoxicación enzimática, inhibición de la proliferación celular y la inducción de apoptosis (Kolberg et al., 2015).

Estudios recientes han demostrado que el licopeno aumentó la cantidad de algunas enzimas protectoras, como la glutatión-S-transferasa-omega-1, peroxirredoxina-1 y sulfuro-quinona oxidoreductasa. Proteínas, como ER oxidoreductina 1 y la proteína 1 del canal intracelular de cloruro, generalmente involucradas en la generación de especies reactivas de oxígeno, se ha demostrado su desregulación después del tratamiento con licopeno. Esto indica que el licopeno reduce el riesgo de la generación de especies reactivas de oxígeno por lo que reduce el estrés oxidativo (Holzapfel et al., 2013). La mayoría de los estudios de casos y controles han demostrado una asociación significativa e inversa entre la ingesta de verduras y el riesgo de CP agresivo (Hardin et al., 2011; Kolonel et al., 2000). Sin embargo, no se ha encontrado esta asociación entre la ingesta de verduras y el riesgo de CP agresivo en la mayoría de los estudios de cohortes (Agalliu et al., 2011; Takachi et al., 2010). Del mismo modo, la ingesta de fruta no estuvo asociada con el riesgo de CP agresivo, tanto en los estudios de casos y controles (Hardin et al., 2011; Amin et al., 2008) como en los estudios de cohortes (Takachi et al., 2010).

**Tabla 4.** Adherencia a la DM, resultados de la biopsia y agresividad del CP

	Adherencia*	Desviación estándar	OR	IC 95.0%	p
<b>Biopsia</b>					
<b>Positiva</b>	8.37	1.805			
<b>Negativa</b>	8.25	2.482	0.976	0.875-1.003	> 0.05
<b>Gleason</b>					
<b>≥7</b>	7.25	1.062			
<b>&lt;7</b>	9.50	1.092	1.008	0.997-1.023	> 0.05

p: Valor p de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

\*Adherencia a la DM en la escala de 1 a 14; Edad (continua) y los antecedentes familiares de CP se han incluido en los modelos de regresión como covariables; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

La Tabla 4 mostró que no hay diferencias en la puntuación de adhesión a los patrones dietéticos mediterráneos entre casos y controles, con valores medios de  $8.37 \pm 1.81$  y  $8.25 \pm 2.48$ , respectivamente. Estos resultados están de acuerdo con estudios previos que no encontraron asociación significativa entre la DM y el riesgo de CP (Möller et al., 2013; Kenfield et al., 2014; Bosire et al., 2013; Ax et al., 2014; Erdrich et al., 2015; Castelló et al., 2018). Estos resultados pueden verse afectados por un método de puntuación contundente, que es insuficiente para considerar todos los factores dietéticos, o contrarrestando el efecto protector o promotor de cada componente cuando se combinan juntos. Se debe tener en cuenta que es difícil comparar los estudios con precisión, y la posibilidad de un resultado controvertido es mayor. Las diferencias entre los estudios incluyen los siguientes: diversas versiones o modificaciones de índices; varios componentes índice; métodos de calificación y criterios de categorización (Kim et al., 2017). Finalmente, la mayoría de los estudios se llevaron a cabo en el norte de Europa y en América del Norte, lo que indica que las poblaciones involucradas en los estudios son relativamente similares. Por lo tanto, otros estudios deberían llevarse a cabo activamente en la población mediterránea de diferentes países.

Hay una asociación inversa entre la puntuación de la DM y el riesgo de padecer un tumor agresivo según la puntuación de Gleason (Tabla 4). Estos resultados están de acuerdo con varios estudios en los que existe un efecto protector de los patrones dietéticos con alto consumo de frutas, verduras, pescado y aceite de oliva para tumores agresivos (Castelló et al., 2018; Ambrosini et al., 2008; Muller et al., 2009; Tantamango-Bartley et al., 2016). Además, en los pacientes diagnosticados con CP no metastásico al inicio del estudio, la adherencia a la DM se asoció con una menor mortalidad, lo que sugiere posibles efectos beneficiosos (Kenfield et al., 2014). Por el contrario, Mehdad et al. (2010), no encontraron ninguna asociación entre la dieta y la agresividad tumoral (Gleason  $\geq 7$ ).

### **3. NUTRIENTES Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

La tabla 5 nos muestra los resultados obtenidos de las ingestas de componentes activos de la DM en función de si presentan CP o no, donde podemos ver que los ácidos grasos poliinsaturados dieron diferencias estadísticamente significativas, (8.67 g en los casos frente a 7.18 g en los controles), es decir, los sujetos con CP consumían mayor cantidad de ácidos grasos poliinsaturados que los sujetos sanos o controles. El mismo

resultado se obtuvo con la vitamina E, dando lugar a diferencias estadísticamente significativas (8.60 mg en los casos frente a 7.73 mg en los controles).

**Tabla 5.** Nutrientes y resultado de la biopsia

<b>Variables de la dieta</b>	<b>Biopsia</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>p</b>
<b>Kilocalorías (Kcal)</b>	Positiva	1582.38	463.41	> 0.05
	Negativa	1505.51	403.38	
<b>Colesterol (mg)</b>	Positiva	259.77	164.10	> 0.05
	Negativa	228.79	144.68	
<b>Fibra (g)</b>	Positiva	17.70	8.21	> 0.05
	Negativa	16.05	7.15	
<b>Proteínas (g)</b>	Positiva	75.61	26.34	> 0.05
	Negativa	71.18	24.61	
<b>Glucosa (g)</b>	Positiva	174.84	65.52	> 0.05
	Negativa	172.63	56.30	
<b>Grasas (g)</b>	Positiva	65.24	28.38	> 0.05
	Negativa	59.74	22.07	
<b>Ácidos grasos monoinsaturados (g)</b>	Positiva	30.35	15.19	> 0.05
	Negativa	27.82	12.68	
<b>Ácidos grasos poliinsaturados (g)</b>	Positiva	8.67	5.82	< 0.05
	Negativa	7.18	3.60	
<b>Ácidos grasos saturados (g)</b>	Positiva	16.65	9.48	> 0.05
	Negativa	15.93	8.51	
<b>Agua (%)</b>	Positiva	1024.46	315.53	> 0.05
	Negativa	966.12	315.30	
<b>Vitamina A (µg)</b>	Positiva	716.46	1197.38	> 0.05
	Negativa	595.95	469.60	
<b>Vitamina C (mg)</b>	Positiva	134.93	83.85	> 0.05
	Negativa	129.82	83.02	
<b>Vitamina E (mg)</b>	Positiva	8.60	3.63	< 0.05
	Negativa	7.73	3.36	
<b>Zinc (mg)</b>	Positiva	6.73	3.27	> 0.05
	Negativa	6.29	2.40	
<b>Selenio (µg)</b>	Positiva	65.75	40.61	> 0.05
	Negativa	57.86	28.65	

p: Valor p de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

La evidencia apoya la importancia de la inflamación en la patogénesis del CP. Los compuestos dietéticos también pueden influir en la inflamación. Tanto los estudios *in vitro* como los estudios en humanos, han encontrado que los ácidos grasos  $\omega$ -6 y los trans son proinflamatorios y que los ácidos grasos  $\omega$ -3 de cadena larga son antiinflamatorios, ya que los  $\omega$ -3 derivados del ácido alfa-linolénico como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) y sus metabolitos, suprimen el crecimiento celular del CP, y los  $\omega$ -6 como el ácido araquidónico y el ácido linoleico, promueven la proliferación celular de células de CP tanto *in vitro* como *in vivo*. Sin embargo, los resultados obtenidos de los pocos estudios que han examinado las asociaciones de estos ácidos grasos en la sangre con el riesgo de CP han sido inconsistentes (Brasky et al., 2011; Panagiotopoulos et al., 2018).

En estudios previos, los resultados obtenidos con ácidos grasos poliinsaturados, confirmaron un aumento del riesgo de CP con una ingesta elevada de estos ácidos grasos, como el estudio de Brasky et al. (2013), en el que estudiaron el consumo de ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 en la dieta y el riesgo de CP, concluyendo que los hombres con altas concentraciones sanguíneas de estos ácidos grasos, presentaban un aumento del riesgo de CP. Estas asociaciones fueron similares para enfermedades de grado bajo y alto y para EPA, DHA y ácido docosapentaenoico (DPA), que son ácidos grasos  $\omega$ -3 antiinflamatorios e interrelacionados metabólicamente derivados de pescado azul y suplementos de aceite de pescado. Los hallazgos de ácido linoleico y araquidónico, los principales ácidos grasos  $\omega$ -6 asociados con aumento de la inflamación (Patterson et al., 2012), fueron inconsistentes. Estos hallazgos contradicen la expectativa de que el alto consumo de ácidos grasos  $\omega$ -3 de cadena larga y el bajo consumo de ácidos grasos  $\omega$ -6 reducirían el riesgo de CP (Brasky et al., 2013). Un estudio anterior a este, también llevado a cabo por Brasky et al. (2011), analizó los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 y por otro lado los  $\omega$ -6 en el suero de los casos y de los controles obteniendo resultados opuestos a los esperados, pues pensaban que los  $\omega$ -3, disminuirían la incidencia de CP por su acción antiinflamatoria y los  $\omega$ -6 al contrario por su acción proinflamatoria y sin embargo los resultados obtenidos fueron opuestos, también determinaron el análisis del conjunto total de ácidos grasos poliinsaturados, como en nuestro estudio, obteniendo como resultado que una mayor concentración de estos ácidos grasos en el suero se relacionaba con un mayor riesgo de CP (Brasky et al., 2011). Al contrario de los resultados obtenidos en los estudios anteriores, otras

investigaciones han informado que una alta ingesta de ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -6, como el ácido araquidónico y sus metabolitos en suero y la ingesta de grasas saturadas, estaban asociados de forma positiva o débilmente con el CP, mientras que se informó de una asociación inversa para ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 donde se encontraron niveles levemente disminuidos en pacientes con hiperplasia prostática benigna y CP (Carayol et al., 2010; Pelsler et al., 2013). En 2015 y 2018, se realizaron dos metaanálisis en los que no se identificó ningún mecanismo biológico plausible mediante el cual los ácidos grasos  $\omega$ -3 de cadena larga pudiesen facilitar la carcinogénesis de la próstata, aun conociendo las propiedades antiinflamatorias de estos ácidos grasos que sugerirían efectos anticancerígenos. Por todas estas razones, cualquier asociación postulada entre ácidos grasos  $\omega$ -3 de cadena larga y CP, ya sea positiva o negativa, no está respaldada por la evidencia epidemiológica actual (Alexander et al., 2015; Panagiotopoulos et al., 2018). Un estudio reciente realizado en ratones a los que se les inyectaron células tumorales de próstata y se les alimentó diariamente con ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6, obtuvo como resultado, una disminución del crecimiento del tumor de próstata tanto con la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 como por la ingesta conjunta de  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 (Gevariya et al., 2019).

Hasta el momento, la mayoría de estudios que relacionan la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados con el CP, no encontraron una asociación ni positiva ni negativa. Una minoría encontró una asociación protectora con  $\omega$ -3, otros con  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6, otros una asociación protectora con  $\omega$ -3 y perjudicial con  $\omega$ -6 y algunos vieron que ambos ácidos grasos aumentaban el riesgo de desarrollar CP.

Respecto a la vitamina E, los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos, los casos presentaron una mayor ingesta de vitamina E que los controles (8.60 mg vs. 7.73 mg). La vitamina E es un potente antioxidante, capaz de neutralizar los radicales libres directamente mediante la donación de hidrógeno de su anillo de cromanol. Es un micronutriente soluble en grasa que consta de 8 isoformas que se producen de forma natural,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y  $\delta$ -tocoferoles y  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y  $\delta$ -tocotrienoles. La vitamina E desempeña un papel clave en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular y se ha estudiado como un agente quimiopreventivo potencial para el CP (Major et al., 2014; Peh et al., 2016). Sin embargo, nuestros resultados no se correspondieron con lo dicho anteriormente, pues la vitamina E no sería un factor protector para el CP. Encontramos un resultado similar al nuestro en un estudio anidado

de casos y controles en el que se estudió por separado los niveles en suero de  $\alpha$ -tocoferol y  $\gamma$ -tocoferol con el riesgo de CP, dentro del Ensayo de detección de CP, pulmón, colorrectal y ovario, con (n=680 casos de CP) y (n=824 controles), los resultados fueron opuestos, pues niveles elevados de  $\alpha$ -tocoferol se asociaron con un riesgo de CP significativamente más bajo y sin embargo el  $\gamma$ -tocoferol aumentó el riesgo de CP pero de forma no significativa (Weinstein et al., 2012). Otro estudio que también obtuvo resultados similares, analizó la concentración de  $\alpha$  y  $\gamma$ -tocoferol circulante en sangre, obteniendo como resultado que los niveles de  $\gamma$ -tocoferol circulantes podrían estar asociados con un mayor riesgo de enfermedad de alto grado en el momento del diagnóstico (Bauer et al., 2013). Un estudio más reciente realizó un ensayo *in vitro* en el que administró un suplemento de vitamina E en forma de  $\gamma$ -tocoferol en células epiteliales prostáticas normales derivadas de próstata de adulto humano y posteriormente lo hizo *in vivo* en ratas Sprague-Dawley. Demostraron que la vitamina E tiene un efecto cancerígeno al aumentar las enzimas que bioactivan los procarcinógenos que generalmente se encuentran regulados en los tumores de próstata, además de generar un estrés oxidativo persistente que conduce a un brote de inflamación asociado con el riesgo de CP y a un daño en el ADN, concluyendo que la suplementación dietética con vitamina E, aumentaba el riesgo de CP en hombres sanos (Vivarelli et al., 2019). En contraposición a los resultados anteriormente obtenidos, se realizaron tres estudios de cohortes que examinaron la asociación entre el  $\gamma$ -tocoferol y el riesgo de CP, observando un riesgo reducido de incidencia de CP entre los hombres con niveles más altos de  $\gamma$ -tocoferol circulante (Cheng et al., 2011; Helzlsouer et al., 2000; Huang et al., 2003). Otra investigación realizada en ratones, estudió el  $\delta$ -tocoferol con la hipótesis de que inhibiría el desarrollo del adenocarcinoma, basándose en que el  $\delta$ -tocoferol atenúa la activación de AKT (grupo de enzimas que influyen en la regulación del crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia) por el factor de crecimiento en las líneas celulares de CP, lo que conduce a la inhibición de la proliferación y a la inducción de apoptosis. Los resultados obtenidos fueron significativos, la proliferación de células tumorales disminuyó significativamente y la apoptosis aumentó de forma significativa (Wang et al., 2018). Por otro lado, hubo ocho estudios que no observaron ninguna asociación entre el  $\gamma$ -tocoferol y el CP (Beilby et al., 2010; Gann et al., 1999; Gill et al., 2009; Goodman et al., 2003; Karppi et al., 2012; Key et al., 2007; Nomura et al., 1997; Wright et al., 2007). Una gran parte de los estudios que hay en la bibliografía sobre la influencia de la vitamina E en el CP están

realizados conjuntamente con el selenio. En nuestros resultados, los valores de la ingesta de selenio fueron mayores en los casos que en los controles (65.75  $\mu\text{g}$  vs. 57.86  $\mu\text{g}$ ), aun no siendo resultados estadísticamente significativos. El estudio SELECT (Estudio del Selenio y la Vitamina E para Prevenir el Cáncer), es un gran estudio clínico que se realizó durante siete años con más de 35.000 hombres para ver si uno de estos suplementos dietéticos o ambos prevenían el CP (National Cancer Institute, 2005). Los resultados obtenidos concluyeron que un estado basal de selenio sin una suplementación, no se asoció con el riesgo de CP, sin embargo la suplementación con selenio aumentó el riesgo de CP de alto grado entre los hombres con un estado de selenio alto. La vitamina E aumentó el riesgo de CP entre los hombres con nivel bajo de selenio. Kristal y col. (2014) afirmaron que los hombres deben evitar la suplementación con selenio o vitamina E en dosis que excedan las ingestas recomendadas en la dieta (Kristal et al., 2014; Abrams et al., 2018). En un análisis de aleatorización mendeliana de 72.729 hombres (n=44.825 casos y n=27.904 sujetos control), con 114  $\mu\text{g}/\text{l}$  de selenio circulante genéticamente más elevado, no se asoció con CP y sí se asoció débilmente con el CP avanzado (incluido el de alto grado) en concordancia con el estudio SELECT (Yarmolinsky et al., 2018). En nuestro estudio, el riesgo de CP, fuese bajo, medio o alto, no varió según la ingesta de selenio (67.43  $\mu\text{g}$ , 60.25  $\mu\text{g}$ , 70.76  $\mu\text{g}$ ), lo mismo observamos con la ingesta de vitamina E (8.46 mg, 8.81 mg, 7.32 mg) respectivamente, como muestra la tabla 7.

En la tabla 6 podemos observar que ningún resultado fue significativo cuando se estudió la asociación de los componentes de la DM con la agresividad del CP. La agresividad se evalúa según el grado histopatológico que presenten las células cancerosas, asignándole un grado mediante la puntuación de Gleason (Martínez L. 2011). En la tabla 6, se dividen en Gleason <7, donde se refiere a un CP no agresivo o de grado bajo y en Gleason  $\geq 7$ , donde engloba CP de grado medio y CP de grado alto o agresivo (Sociedad Americana Contra el Cáncer, visitado 12/02/2020; [www.cancer.net](http://www.cancer.net), visitado 23/02/2020).

**Tabla 6.** Nutrientes y agresividad del CP

Variables de la dieta	Gleason	Media	Desviación estándar	<i>p</i>
<b>Kilocalorías (Kcal)</b>	$\geq 7$ < 7	1610.28 1567.59	377.35 464.33	> 0.05
<b>Colesterol (mg)</b>	$\geq 7$ < 7	236.41 260.61	209.73 159.67	> 0.05
<b>Fibra (g)</b>	$\geq 7$ < 7	19.09 17.06	5.68 8.54	> 0.05
<b>Proteínas (g)</b>	$\geq 7$ < 7	72.83 75.93	13.58 27.52	> 0.05
<b>Glucosa (g)</b>	$\geq 7$ < 7	187.18 174.53	37.27 67.03	> 0.05
<b>Grasas (g)</b>	$\geq 7$ < 7	65.89 63.45	25.02 28.99	> 0.05
<b>Ácidos grasos monoinsaturados (g)</b>	$\geq 7$ < 7	32.86 28.93	12.81 15.70	> 0.05
<b>Ácidos grasos poliinsaturados (g)</b>	$\geq 7$ < 7	8.92 8.47	4.03 5.86	> 0.05
<b>Ácidos grasos saturados (g)</b>	$\geq 7$ < 7	17.08 16.26	8.46 9.66	> 0.05
<b>Agua (%)</b>	$\geq 7$ < 7	995.91 1022.06	258.57 331.03	> 0.05
<b>Vitamina A (<math>\mu\text{g}</math>)</b>	$\geq 7$ < 7	1366.69 586.37	3151.05 401.70	> 0.05
<b>Vitamina C (mg)</b>	$\geq 7$ < 7	125.24 134.82	84.42 82.52	> 0.05
<b>Vitamina E (mg)</b>	$\geq 7$ < 7	8.72 8.38	2.69 3.72	> 0.05
<b>Zinc (mg)</b>	$\geq 7$ < 7	7.35 6.58	2.86 3.25	> 0.05
<b>Selenio (<math>\mu\text{g}</math>)</b>	$\geq 7$ < 7	65.68 65.11	19.01 41.44	> 0.05

*p*: Valor *p* de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

Según nuestros resultados, la agresividad del CP no se asoció con la ingesta de ninguno de los componentes presentes en la tabla 6, los cuales forman parte de la DM.

Hay evidencia de que los componentes de la dieta, como los antioxidantes que se encuentran en la dieta y los suplementos, pueden estar asociados con el riesgo de CP (Vivarelli et al., 2019). En algunos estudios se ha visto que los hombres con CP tienen

niveles más bajos en sangre de vitaminas E y C en comparación con los controles (Akinloye et al., 2009), menor concentración de glutathion peroxidasa y superóxido dismutasa, y mayores niveles de malondialdehído en los eritrocitos, lo que puede reflejar un mayor estrés oxidativo (Aydin et al., 2006; Arsova-Sarafinovska et al., 2009). Los niveles de antioxidantes en la sangre pueden interactuar con las variantes genéticas de las enzimas involucradas en la inflamación y la reparación del daño al ADN. Basado en esto, así como la evidencia de estudios en humanos (Vance et al., 2013; Vance et al., 2015), es plausible que los antioxidantes de la dieta y los suplementos, como la vitamina E o los carotenoides, puedan influir en el desarrollo y la progresión del CP (Vance et al., 2016). El estudio llevado a cabo por Vance y col. (2016) en el que estudiaron la capacidad antioxidante total de la dieta y los suplementos con la agresividad del CP obtuvieron resultados cuyos datos asociaron una mayor ingesta de antioxidantes con un CP menos agresivo. Sin embargo, en el estudio realizado por Bauer et al. (2013), concluyeron que los niveles de  $\gamma$ -tocoferol circulantes podrían estar asociados con un mayor riesgo de enfermedad de alto grado en el momento del diagnóstico. En una revisión publicada en 2015, en la que investigaron la vitamina A, en forma de retinol, licopeno y  $\alpha$ -caroteno, y la vitamina E, como  $\alpha$ -tocoferol circulantes, los resultados de este gran análisis mostraron asociaciones inversas de licopeno y  $\alpha$ -tocoferol con el riesgo de CP agresivo, así como una asociación positiva entre retinol y riesgo de CP en general (Key et al., 2015).

En la tabla 7 se estudiaron los componentes de la dieta respecto a los diferentes niveles de riesgo del CP. Ninguna variable de la dieta al analizarla con el riesgo de CP, dio resultados estadísticamente significativos, fuese el riesgo bajo, medio o alto. Esta clasificación se realizó mediante la estadificación de D'Amico (Martínez L. 2011). Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, ningún componente de la dieta se asoció con un determinado estadio. La mayoría de estudios encontrados, realizaron una asociación de nutrientes con la agresividad según Gleason. Encontramos un estudio de aleatorización mendeliana con los datos obtenidos de la red de epidemiología genética PRACTICAL (Consortio de la Asociación de Cáncer de Próstata para Investigar Alteraciones Asociadas al Cáncer en el Genoma) que sí hizo una asociación con el riesgo, el selenio se asoció débilmente con el CP avanzado (incluido el de alto grado) (Yarmolinsky et al., 2018).

**Tabla 7.** Nutrientes y riesgo del CP

Variables de la dieta	Riesgo	Media	Desviación estándar	p
<b>Kilocalorías (Kcal)</b>	bajo	1649.52	526.50	> 0.05
	medio	1580.34	446.95	
	alto	1415.03	333.70	
	total	1568.80	460.80	
<b>Colesterol (mg)</b>	bajo	238.33	150.11	> 0.05
	medio	243.66	150.62	
	alto	320.03	210.54	
	total	259.23	167.17	
<b>Fibra (g)</b>	bajo	17.51	8.67	> 0.05
	medio	19.19	8.58	
	alto	13.73	7.04	
	total	17.28	8.45	
<b>Proteínas (g)</b>	bajo	79.81	29.65	> 0.05
	medio	75.17	26.85	
	alto	67.57	19.67	
	total	75.20	26.65	
<b>Glucosa (g)</b>	bajo	184.47	82.09	> 0.05
	medio	173.79	57.39	
	alto	162.95	35.67	
	total	175.39	64.25	
<b>Grasas (g)</b>	bajo	66.91	30.36	> 0.05
	medio	65.68	30.01	
	alto	55.88	24.53	
	total	63.89	28.97	
<b>Ácidos grasos monoinsaturados (g)</b>	bajo	28.76	14.63	> 0.05
	medio	31.61	17.75	
	alto	26.32	13.80	
	total	29.29	15.67	
<b>Ácidos grasos poliinsaturados (g)</b>	bajo	9.75	6.48	> 0.05
	medio	8.39	6.07	
	alto	6.75	3.37	
	total	8.54	5.79	
<b>Ácidos grasos saturados (g)</b>	bajo	17.47	11.70	> 0.05
	medio	15.78	8.15	
	alto	15.77	8.16	
	total	16.43	9.59	
<b>Agua (%)</b>	bajo	1051.99	317.78	> 0.05
	medio	1048.98	369.37	
	alto	902.01	288.77	
	total	1016.22	334.35	
<b>Vitamina A (µg)</b>	bajo	582.01	350.60	> 0.05
	medio	614.42	471.52	
	alto	1017.60	2339.03	
	total	695.00	1170.37	

p: Valor p de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

**Tabla 7 (continuación).** Nutrientes y riesgo del CP

Variables de la dieta	Riesgo	Media	Desviación estándar	<i>p</i>
<b>Vitamina C (mg)</b>	bajo	154.63	79.81	> 0.05
	medio	126.51	89.40	
	alto	114.68	88.89	
	total	134.60	86.19	
<b>Vitamina E (mg)</b>	bajo	8.46	3.44	> 0.05
	medio	8.81	4.45	
	alto	7.32	2.94	
	total	8.33	3.76	
<b>Zinc (mg)</b>	bajo	7.02	4.14	> 0.05
	medio	6.29	2.69	
	alto	6.64	2.39	
	total	6.65	3.25	
<b>Selenio (µg)</b>	bajo	67.43	36.83	> 0.05
	medio	60.25	33.51	
	alto	70.76	53.18	
	total	65.44	39.71	

*p*: Valor *p* de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

En las tablas 5, 6 y 7 observamos una mayor diferencia en los resultados de la vitamina A, aun no siendo diferencias significativas, en comparación con los otros parámetros, siendo más elevados en las personas con CP, con cáncer más agresivo y con riesgo alto, respectivamente. Esto nos lleva a pensar que la vitamina A podría ser un factor de riesgo para el CP.

La vitamina A desempeña un papel clave en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular, y se ha estudiado como un agente quimiopreventivo potencial para el CP. El licopeno y el  $\beta$ -caroteno son los carotenoides más estudiados en relación con el CP. El licopeno, un carotenoide carente de actividad de la vitamina A, tiene la evidencia más sólida de la asociación beneficiosa con el CP, aunque los resultados de los estudios han variado. Los primeros estudios se centraron principalmente en el  $\beta$ -caroteno, un carotenoide pro-vitamina A; sin embargo, dos grandes ensayos de intervención realizados en Finlandia (Heinonen et al., 1998) y en los Estados Unidos (Neuhouser et al., 2009), no demostraron ningún efecto beneficioso de la suplementación con  $\beta$ -caroteno sobre la incidencia de CP en los análisis secundarios. Los carotenoides, como el  $\alpha$ -caroteno, la  $\beta$ -criptoxantina, la luteína y la zeaxantina, se han asociado con reducciones modestas en el riesgo de CP, pero al igual que con el licopeno y el  $\beta$ -caroteno, los resultados han sido variados. Los hallazgos de los estudios

epidemiológicos sobre la asociación entre las concentraciones sanguíneas de retinol y el riesgo de CP son inconsistentes, se han informado efectos supresores y estimulantes (Schenk et al., 2009; Kelsey et al., 2012; Antwi et al., 2016) a pesar de conocer que los retinoides son necesarios para el mantenimiento del epitelio prostático sano normal, ya que en su ausencia se produce atrofia glandular de la próstata debido a la apoptosis masiva de las células epiteliales luminales (Kelsey et al., 2012). En el estudio de casos y controles llevado a cabo por Schenk et al. (2009), los resultados sugirieron que las concentraciones sanguíneas elevadas de retinol se asociaron con un menor riesgo de CP agresivo (Schenk et al., 2009). En el estudio realizado por Li et al. (2016), los resultados indicaron que el retinol es un potente supresor del crecimiento y la adhesión de las células cancerosas, que están vinculados a la metástasis y la progresión del tumor. El retinol podría ser útil para el tratamiento clínico del cáncer. En una revisión realizada por Garg et al. (2014), concluyeron que hay investigaciones que han obtenido resultados en los que el retinol que es biológicamente la forma más activa de la vitamina A previene el CP y varios tipos de cáncer mediante diferentes mecanismos como la promoción de la diferenciación celular y la apoptosis, aumentando los niveles de otros antioxidantes y regulando la transcripción del ADN por inhibición de la actividad ADN polimerasa. Analizando otras formas de vitamina A, un estudio de casos y controles (Antwi et al., 2016), el cual utilizó datos del Proyecto de Cáncer de Próstata de Carolina del Norte y Luisiana, examinó las asociaciones entre la ingesta de carotenoides y los niveles de carotenoides en el tejido adiposo en relación con la agresividad del CP, concluyendo que las dietas ricas en licopeno y  $\beta$ -criptoxantina pueden proteger contra el CP agresivo, sugiriendo que un mayor consumo de frutas y verduras, que son las principales fuentes de carotenoides, puede asociarse de manera inversa con la agresividad del CP (Antwi et al., 2016). Respecto al licopeno, que ha sido muy estudiado por sus propiedades en la prevención del cáncer, hay tres metaanálisis que también han apoyado la asociación del licopeno con una disminución del riesgo de CP (Rowles et al., 2017; Etminan et al., 2004; Chen et al., 2015). En controversia, otras investigaciones han concluido que el retinol puede estimular el crecimiento y la no diferenciación de las células de la próstata, como el Ensayo de Eficacia del Caroteno y Retinol (CARET) (desde 1985 hasta 1996, realizando un seguimiento activo hasta 2005) que concluyó que el riesgo de CP agresivo se incrementó con el uso de dosis altas de  $\beta$ -caroteno (30mg/día) y palmitato de retinilo (25.000 UI/día) (Neuhouser et al., 2009; Hada et al., 2019). Una revisión realizada a partir de varios estudios clínicos, de

cohorte y de casos y controles anidados, junto con ensayos controlados, concluyó que la vitamina A puede tener un impacto adverso en el riesgo de CP (Mondul et al., 2016).

#### 4. ACTIVIDAD ENZIMÁTICA y ADHERENCIA A LA DM

**Tabla 8:** Actividad enzimática y adherencia a la DM.

Actividad enzimática	Adh. DM	Media	Desviación estándar	<i>p</i>
<b>Ariesterasa (kU/l)</b>	Baja	93.80	24.06	< 0.05
	Alta	85.65	28.20	
<b>Lactonasa (U/ml)</b>	Baja	11.00	2.58	< 0.05
	Alta	9.81	3.17	
<b>Paraoxonasa (U/l)</b>	Baja	158.06	110.93	> 0.05
	Alta	175.79	106.32	
<b>Paraoxonasa NaCl (U/l)</b>	Baja	300.59	199.48	> 0.05
	Alta	328.06	202.58	
<b>Catalasa (k/l)</b>	Baja	11.05	1.97	> 0.05
	Alta	11.23	1.60	
<b>Capacidad antioxidante del suero (μmol/l)</b>	Baja	533.68	111.38	> 0.05
	Alta	538.09	109.72	
<b>Paraoxonasa/Ariesterasa</b>	Baja	0.91	0.67	< 0.05
	Alta	0.70	0.45	

*p*: Valor *p* de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

Paraoxonasa NaCl: Paraoxonasa estimulada con cloruro sódico.

Adh. DM: Adherencia a la dieta mediterránea.

En la tabla 8, se muestra la asociación entre las actividades enzimáticas (arilesterasa, lactonasa, paraoxonasa, paraoxonasa estimulada con cloruro sódico y catalasa), la capacidad antioxidante del suero y el fenotipo con respecto al porcentaje de adherencia a la DM, encontrando una asociación significativa de la DM con la actividad arilesterasa, lactonasa y con el cociente paraoxonasa/arilesterasa. Así en nuestro estudio, encontramos que una menor adherencia a la DM se asoció significativamente a una mayor actividad arilesterasa (93.80 vs. 85.65) y lactonasa (11.00 vs. 9.81), lo mismo ocurrió en el caso del fenotipo, se pudo observar un aumento de su valor (0.91 vs. 0.70) cuando la adherencia fue baja, pero manteniéndose en el mismo fenotipo sérico AA. Estos resultados no se corresponden con la mayoría de investigaciones previas en las que se estudió esta relación, donde se vio una modulación de la PON1 hacia un aumento de su actividad cuando se ingería una DM. Investigaciones existentes han estudiado la

posible asociación de la DM con las actividades arilesterasa y paraoxonasa pero según nuestro conocimiento nunca se ha estudiado la DM con la actividad lactonasa. Nuestro estudio es el primero que ha evaluado la actividad lactonasa y la DM, encontrando además una asociación significativa. Somos pioneros en realizar esta asociación con dicha actividad. En el estudio llevado a cabo por Blum et al., (2006), analizaron la actividad PON1, los carotenoides, la proteína C reactiva, los lípidos, la glucosa y la insulina en (n=8 hombres sanos) antes y después de consumir una comida de tipo mediterráneo de 1.000 Kcal con 45% de grasa (61% de grasa monoinsaturada) respecto a una comida de tipo occidental (57% de grasa saturada). En sus resultados, se vio un aumento significativo de la actividad PON1, de los carotenoides y una disminución de la proteína C reactiva, cuando se ingirió la comida tipo mediterránea, concluyendo que era consecuencia de la presencia de ácidos grasos monoinsaturados y que una dieta de este tipo, disminuiría el riesgo aterogénico (Blum et al., 2006). Otro estudio realizado en Bucarest y Amberes con pacientes diabéticos, encontró una asociación positiva entre la actividad arilesterasa y una dieta rica en flavonoides, pero no se estudió la DM (Lixandru et al., 2010). Una revisión llevada a cabo por Lou-Bonafonte et al., (2015) puso de manifiesto la acción protectora que tiene la DM sobre la PON1, debiéndose esta acción protectora sobre todo al aceite de oliva virgen extra, ya que es la fuente principal de grasa de esta dieta y disminuiría la ingesta de ácidos grasos saturados. Este ácido oleico aumentaría en los fosfolípidos que forman parte de las lipoproteínas de alta densidad favoreciendo su actividad y aumentando las expresiones de ARNm y proteínas de PON1. Además del aceite de oliva, otros componentes de la DM han demostrado ejercer una acción positiva sobre la PON1 como son los frutos secos, por su elevado contenido en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados además de fitoesteroles; las frutas y las verduras, por su gran cantidad de antioxidantes en su composición, siendo la granada, la fruta más estudiada por su elevada concentración en antioxidantes fenólicos, lo que da lugar a una disminución de la oxidación de las LDL, aumentando la PON1 de forma indirecta en las HDL y aumentando la síntesis hepática de PON1 (Lou-Bonafonte et al., 2015). Un estudio más reciente (Hernández et al., 2017), con una submuestra del estudio PREDIMED, comparó dos DM, una enriquecida con aceite de oliva virgen y otra con frutos secos, respecto a una dieta control baja en grasas, obteniendo como resultado un aumento significativo de la actividad arilesterasa en la dieta enriquecida con aceite de oliva (Hernández et al., 2017). En contraposición a los estudios que acabamos de mencionar, una investigación comparó el efecto de la DM en

la actividad arilesterasa y paraoxonasa entre individuos migrantes griegos que ingerían este tipo de dieta con individuos anglo-celtas en Australia, pues se había visto una baja mortalidad por enfermedades cardiovasculares en los griegos, pero no se encontraron diferencias significativas entre la DM y las actividades arilesterasa y paraoxonasa (Lee et al., 2005).

Nuestros resultados son opuestos a los obtenidos en la mayoría de estudios, una explicación, podría ser que ante una ingesta elevada de antioxidantes, disminuya la actividad PON1 o se inhiba su síntesis hepática, como una retroalimentación, pues podría deberse a que una alta ingesta de antioxidantes, fuese suficiente para proteger la cascada de oxidación (Kleemola et al., 2002).

## **5. ACTIVIDAD ENZIMÁTICA Y ANTIOXIDANTES DE LA DIETA**

Se ha visto en varios estudios (Akinloye et al., 2009; Aydin et al., 2006; Arsova-Sarafinovska et al., 2009) que los hombres con CP ingieren menos antioxidantes procedentes de la dieta, presentando una actividad disminuida de las enzimas antioxidantes endógenas y un aumento de los niveles de peroxidación de lípidos. Estos hallazgos podrían indicar un mayor estrés oxidativo dando lugar a un agotamiento de los antioxidantes, pero se necesitan más investigaciones para confirmar estos resultados y determinar los mecanismos subyacentes. Las recomendaciones nutricionales para la prevención del CP deben considerar patrones dietéticos completos en lugar de alimentos individuales ya que se han encontrado diferencias importantes entre la ingesta del patrón dietético mediterráneo respecto a otros hábitos alimenticios, asociándose este patrón dietético mediterráneo con un menor riesgo de CP agresivo (Vance et al., 2016).

En España, al igual que en otros países, se ha establecido una ingesta diaria de nutrientes recomendada para la población. Para calcular la ingesta antioxidante-nutriente, se ha usado un índice de calidad antioxidante de la dieta (Dietary antioxidant quality score (DAQS)). La puntuación de este índice hace referencia a la ingesta de ciertas vitaminas y minerales que han demostrado actuar como antioxidantes dietéticos: selenio, zinc, vitamina A, vitamina C y vitamina E (Moreiras et al., 2011; Tur et al., 2005).

**Tabla 9.** Actividades enzimáticas y DAQs

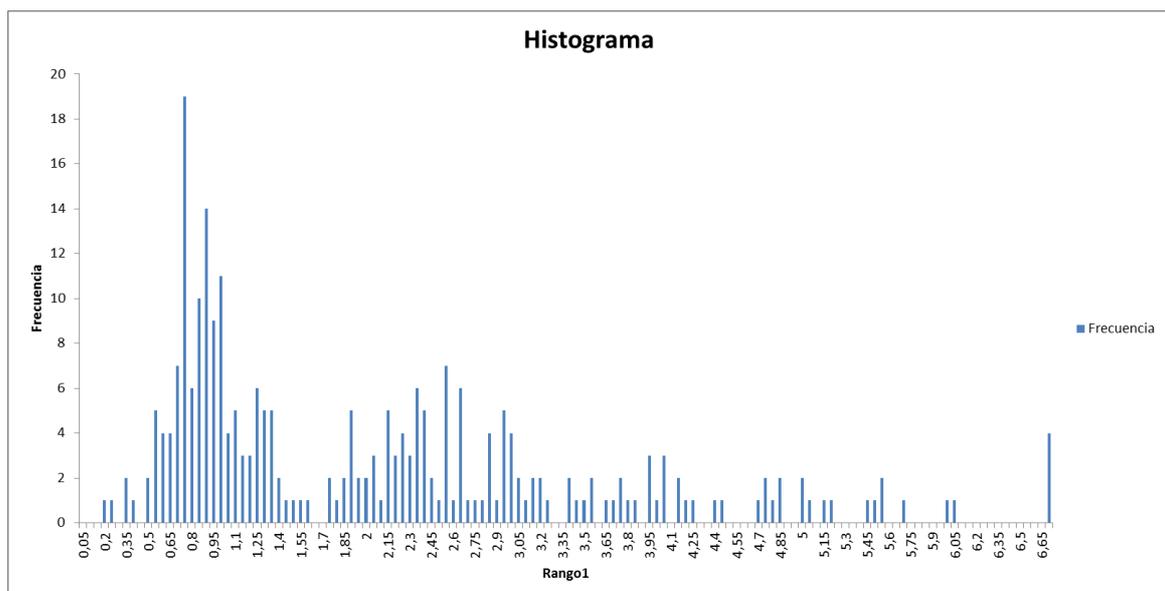
Actividad enzimática	DAQs	Media	Desviación estándar	p
Ariesterasa (kU/l)	Bajo	90.06	23.87	> 0.05
	Alto	87.47	29.24	
Lactonasa (U/ml)	Bajo	10.66	2.74	> 0.05
	Alto	9.96	3.25	
Paraoxonasa (U/l)	Bajo	159.42	92.96	> 0.05
	Alto	173.26	114.98	
ParaoxonasaNaCl (U/l)	Bajo	309.29	191.31	> 0.05
	Alto	327.87	205.03	
Catalasa (k/l)	Bajo	11.11	1.45	> 0.05
	Alto	11.21	1.85	
Capacidad antioxidante del suero ( $\mu\text{mol/l}$ )	Bajo	539.93	104.53	> 0.05
	Alto	540.75	113.89	
Paraoxonasa/Ariesterasa	Bajo	0.81	0.49	> 0.05
	Alto	0.76	0.61	

p: Valor p de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

DAQs bajo: ingesta  $< 2/3$  de la RDI; DAQs alto: ingesta  $\geq 2/3$  de la RDI.

ParaoxonasaNaCl: Paraoxonasa estimulada con cloruro sódico.

Según lo descrito en el apartado de Materiales y Métodos, el cociente paraoxonasa/arilesterasa, es utilizado para inferir el fenotipo plasmático de paraoxonasa. En nuestro caso, hemos utilizado los valores medios de las actividades paraoxonasa y ariesterasa. En la siguiente figura se muestra el correspondiente histograma de frecuencias:

**Figura 1:** Cociente paraoxonasa/arilesterasa.

El valor medio obtenido es de 2.13, mientras que la mediana es 1.66. Visualmente se observa una distribución trimodal. Los individuos con cociente entre 0.1 y 1.7 pertenecerían al fenotipo plasmático AA, aquellos entre 1.7 y 3.3 al fenotipo AB y un valor superior a 3.3 al fenotipo BB. Esta distribución con sus respectivas frecuencias, se puede observar en la tabla 10:

**Tabla 10:** Distribución del fenotipo de la actividad paraoxonasa.

Fenotipo sérico Paraoxonasa	Frecuencia	Porcentaje
AA (ratio 0.1-1.7)	133	50.00
AB (ratio 1.7-3.3)	86	32.33
BB (ratio > 3.3)	47	17.67
Total	266	100

En la tabla 9, se estudió la relación de las actividades enzimáticas (arilesterasa, lactonasa, paraoxonasa, paraoxonasa estimulada con cloruro sódico y catalasa) con el nivel de DAQs y no se obtuvo ningún resultado estadísticamente significativo, lo que sugiere que los antioxidantes obtenidos de la dieta, específicamente los que constituyen el DAQs (Vitaminas A, C, E, selenio y zinc), no influyeron en la actividad de estas enzimas antioxidantes. La capacidad antioxidante del suero tampoco se modificó con los niveles de antioxidantes procedentes de la dieta (539.93  $\mu\text{mol/l}$  vs. 540.75  $\mu\text{mol/l}$ ) y lo mismo ocurrió con el cociente paraoxonasa/arilesterasa (que atañe al fenotipo), no se alteró, correspondiéndose ambos valores al fenotipo AA (0.81 vs. 0.76) que se corresponde con el alelo Q192Q, el cual se ha visto que da lugar a una menor actividad de PON1 (Uluocak et al., 2017). No se han encontrado investigaciones previas que relacionen las actividades enzimáticas con los valores de DAQs pero sí con los antioxidantes en general y con algunos componentes por separado que forman el DAQs. Así en un estudio en el que se determinaron las ingestas de vitamina C y E en 189 varones blancos mediante una encuesta de frecuencia de alimentos estandarizados, se encontró que la ingesta de estas vitaminas se asoció de manera significativa con un aumento de la actividad paraoxonasa, aun siendo la genética enzimática, el principal factor de modificación de su actividad (Jarvik et al., 2002). En un ensayo aleatorizado controlado, llevado a cabo en 47 adultos obesos con síndrome metabólico, se determinó la ingesta de estas mismas vitaminas y la actividad arilesterasa, viéndose al final del

estudio que las personas que consumieron mayores cantidades de vitamina C, E y licopeno, experimentaron un aumento significativo en su actividad arilesterasa (De La Iglesia et al., 2014). Otro estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal, a los que se les asocia con trastornos metabólicos y con aumento de estrés oxidativo, estableció que la suplementación con vitamina C intravenosa, aumentó la actividad paraoxonasa, y como consecuencia dio lugar a una disminución en los productos de glicación avanzada y a una disminución en los niveles de hidropéroxido de lípidos en pacientes de hemodiálisis (Ferretti et al., 2008), siendo los productos de glicación avanzada un grupo heterogéneo de moléculas producidas no enzimáticamente a partir de la interacción entre azúcares reductores y los grupos amino libres de proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, contribuyendo al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (Sergi et al., 2020). En un estudio similar, se observó una asociación directa entre la ingesta de vitamina C y la actividad paraoxonasa en la semana treinta y dos de embarazo, lo que sugirió que la suplementación con vitamina C en mujeres embarazadas merecía mayor atención (Ferre et al., 2006). Begcevic et al. (2013), analizaron los efectos de la vitamina C y el zinc (300 mg/día) sobre la actividad paraoxonasa en 31 voluntarios sanos durante cuatro semanas, observando un aumento significativo de esta actividad en los no fumadores después de la intervención (Begcevic et al., 2013). En un estudio realizado por Sarandöl et al. (2005), observaron que la suplementación con vitamina E incrementó las actividades séricas de paraoxonasa y arilesterasa en ratas macho con hipotiroidismo inducido por propiltiouracilo. Esta vitamina también recuperó la disminución de la paraoxonasa inducida por el ejercicio en perros no entrenados (Motta et al., 2009). Del mismo modo, la suplementación oral con vitamina E (200 mg/día) impidió la disminución inducida por el ejercicio en la actividad arilesterasa en jugadores de baloncesto (Ghaffari et al., 2012). Esta vitamina se ha combinado con otros agentes para mejorar las propiedades de PON1. De este modo, la suplementación oral con vitamina E (300 mg/kg) y selenito sódico (0.5 mg/kg) una vez al día durante cuatro semanas en ratas diabéticas, restableció la actividad de PON1 a los niveles observados en animales sanos (Kwon et al., 2009). Respecto a la vitamina A, no hemos encontrado estudios que evalúen la relación con la actividad PON1 pero sí hay estudios que la han investigado en relación a sus efectos con la catalasa, aunque son bastante antiguos. Así un estudio de 1990, realizó un pretratamiento de ácido retinóico en plaquetas sanguíneas humanas y dio como resultado un aumento en la actividad catalasa (Mukherjee et al., 1990). Respecto a los antioxidantes totales, la mayoría de los estudios demostraron que

los antioxidantes procedentes de la dieta sí influían en la actividad PON1 aumentándola, tal y como concluyeron en la revisión llevada a cabo por Canales y Sánchez-Muniz (2003). Por otro lado, dos estudios investigaron la asociación de la DM, caracterizada por contener una alta concentración en antioxidantes, con la actividad PON1 (Blum et al., 2006; Lee et al., 2005), obteniendo como resultado un aumento de la actividad PON1 con la ingesta de la DM. En otra investigación en la que se utilizó el zumo de granada, el cual es rico en antioxidantes, en una muestra de (n=13 hombres sanos), se encontró un aumento del 20% en la actividad PON1 cuando se les administró 50 ml/d de zumo de granada respecto a su no ingesta anterior (Aviram et al., 2000). Un estudio llevado a cabo en ratas, demostró que la administración de quercitina, un flavonoide presente en algunas frutas y vegetales con propiedades antioxidantes, favoreció una regulación molecular, en la expresión hepática de PON1 (Gong et al., 2009). Otro estudio realizado en ratones, a los que se les administraron varios polifenoles de vino tinto (3 mg/día, conteniendo 25 µg de catequina y otros compuestos antioxidantes) se evidenció un aumento en la actividad hepática de PON1 en el modelo animal (Noll et al., 2009). Sin embargo, otra investigación en la que se administró quercitina a un grupo de ratones y a un grupo de humanos, no mostró ninguna alteración de la actividad o expresión de PON1 (Boesch-Saadatmandi et al., 2010). En una revisión se concluyó que los extractos de varias frutas ricas en polifenoles y otros compuestos ricos en antioxidantes demostraron consistentemente aumentar la actividad paraoxonasa, lo cual no es sorprendente dado que es bien conocido que la PON1 se desactiva fácilmente por oxidantes generados endógenamente (Costa et al., 2011). En otra investigación llevada a cabo por Shen et al. (2014), en la que estudiaron la modulación de PON1 con los antioxidantes de la dieta, obtuvieron que los antioxidantes dietéticos aumentaron la capacidad antioxidante del suero mientras que condiciones patológicas la reducían. Otro estudio similar y anterior a este, en el que se estudió la ingesta de una especie de dátiles con alto contenido en antioxidantes y su efecto en la actividad de PON1 y en la capacidad antioxidante del suero, obtuvo resultados similares al estudio anterior (Rock et al., 2009). Estos mismos resultados se observaron en otra serie de estudios, donde además se estableció que la vitamina C presentaba mejores resultados como antioxidante que la insulina (Sae-Teaw et al., 2013; Shang et al., 2018). Todos estos estudios demuestran que la ingesta de antioxidantes eleva la capacidad antioxidante del suero. Respecto a la actividad catalasa, en un estudio doble ciego controlado con placebo de doce semanas, se evaluó la eficacia de un nutraceutico con actividad

antioxidante en un grupo de adultos sanos, observándose después de doce semanas, un aumento significativo de la concentración de catalasa (Sweazea et al., 2017). Por otro lado, en un estudio transversal en pacientes con artritis reumatoide se estableció la cantidad de antioxidantes ingeridos a través de la dieta mediante un cuestionario de veinticuatro horas y un registro de alimentos de tres días observándose una correlación significativamente positiva entre la ingesta de vitamina E y la actividad catalasa (Arablou et al., 2019). Además, en un reciente estudio se les administró licopeno y resveratrol a peces del Nilo durante treinta días, dando lugar a un aumento significativo de la actividad catalasa y de otras enzimas antioxidantes (Abdel-Daim et al., 2019).

En contraste con estos hallazgos, en un estudio de intervención controlado realizado en mujeres sanas con un estilo de vida saludable, se les suministró durante cinco semanas una dieta alta en verduras y frutas y durante otras cinco semanas, otra dieta baja en verduras y frutas. Les analizaron los polimorfismos Q192R y M155L. Se observó un descenso en la actividad paraoxonasa cuando la dieta fue alta en verduras y frutas respecto a cuando fue baja, siendo este descenso mayor y significativo en las mujeres con el genotipo R192R y L155L respecto a los demás genotipos (Rantala et al., 2002). Actualmente el mecanismo de la PON1 para modular el aumento o la disminución de la actividad frente a una ingesta elevada en antioxidantes, todavía es incierta. Se piensa que estará determinada por la presencia de los diferentes genotipos que pueden presentar los polimorfismos de la región codificante PON1 Q192R y M55L (Claret et al., 2012).

Una limitación de estos resultados podría ser que realmente no sabemos desde cuando los individuos de este estudio a los que les realizamos la encuesta nutricional en un momento puntual están consumiendo este tipo y cantidad de nutrientes que hemos analizado, pues para modificar una actividad enzimática, quizás se requiera más tiempo.

## **6. ACTIVIDAD ENZIMÁTICA Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

En la tabla 11 se determinaron las actividades enzimáticas (arilesterasa, lactonasa, paraoxonasa, paraoxonasa estimulada con cloruro sódico y catalasa), la capacidad antioxidante del suero y el fenotipo, en los casos que presentaron CP y en los controles con biopsia negativa y no se encontró ninguna asociación, sólo pudimos ver rozando la significación, la actividad lactonasa que disminuyó en los casos y aumentó

en los controles (9.65 U/ml vs. 10.26 U/ml) y la actividad paraoxonasa estimulada con cloruro sódico, pero al contrario, en los casos aumentó la actividad y en los controles disminuyó (327.44 U/l vs. 297.53 U/l). En general, observamos, que en los individuos con CP, la actividad arilesterasa se mantuvo igual que en los individuos sanos, con una pequeña tendencia a disminuir y la actividad lactonasa disminuyó, lo que sería esperado en una situación de aumento de estrés oxidativo debido a la presencia de cáncer, sin embargo con la actividad paraoxonasa basal y estimulada ocurrió lo contrario, presentaron mayor actividad con la presencia de la enfermedad, al igual que la capacidad antioxidante del suero.

**Tabla 11.** Actividades enzimáticas y resultado de la biopsia

Actividad enzimática	Biopsia	Media	Desviación estándar	p
<b>Arilesterasa (kU/l)</b>	Positiva	84.21	27.57	> 0.05
	Negativa	86.43	29.21	
<b>Lactonasa (U/ml)</b>	Positiva	9.65	3.13	> 0.05
	Negativa	10.26	3.06	
<b>Paraoxonasa (U/l)</b>	Positiva	169.89	107.45	> 0.05
	Negativa	155.54	104.90	
<b>ParaoxonasaNaCl (U/l)</b>	Positiva	327.44	193.06	> 0.05
	Negativa	297.53	214.03	
<b>Catalasa (k/l)</b>	Positiva	10.98	1.71	> 0.05
	Negativa	10.87	1.88	
<b>Capacidad antioxidante del suero (μmol/l)</b>	Positiva	557.61	141.32	> 0.05
	Negativa	543.22	102.60	
<b>Paraoxonasa/Arilesterasa</b>	Positiva	0.75	0.54	> 0.05
	Negativa	0.86	0.69	

p: Valor p de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

Los resultados que obtuvimos para paraoxonasa, arilesterasa y capacidad antioxidante del suero, están en concordancia con el estudio previo realizado por Eroglu et al. (2013), en el que reclutaron a (n=23 pacientes con CP recién diagnosticado con una edad promedio de  $66.8 \pm 7.9$  años, del Hospital de Investigación de Antalya y n=40 individuos control con una edad media de  $62.3 \pm 10.7$  años). El grupo control consistió en voluntarios con un PSA en el rango normal y sin ningún historial médico urológico. Se obtuvo como resultado, un aumento significativo en la actividad paraoxonasa en los

pacientes con CP (en nuestro estudio hubo aumento pero no significativo), mientras que la actividad arilesterasa y la capacidad antioxidante del suero fueron similares en ambos grupos. En otro estudio realizado por Benli et al. (2017), se determinó la actividad arilesterasa en 110 individuos mayores de 40 años; a estos individuos se les clasificó en casos y controles según el valor obtenido de PSA (n=66 casos, presentaron un valor de PSA  $\geq 4$  ng/dl y n=44 controles, un valor de PSA  $< 4$  ng/dl) y posteriormente a los individuos con PSA  $\geq 4$  ng/dl, se les clasificó en casos a los que presentaron biopsia positiva y en controles a los que presentaron biopsia negativa, obteniéndose como resultado, una disminución significativa de la actividad arilesterasa en los individuos con PSA  $\geq 4$  ng/dl en comparación con los individuos con PSA  $< 4$  ng/dl, sin embargo, no obtuvieron diferencias significativas entre los pacientes diagnosticados de CP con los no diagnosticados de CP, ambos con valores de PSA  $\geq 4$  ng/ml, aunque los casos de CP presentaron valores algo más bajos de actividad arilesterasa que los controles. La causa de esta variación pudo deberse al proceso inflamatorio que se desarrolla en la próstata. Al mismo tiempo, esto está de acuerdo con estudios previos que informaron que la elevación del PSA y el CP se desarrollan dentro de un marco inflamatorio. La determinación de la enzima PON1, debido a sus propiedades antioxidantes y de desintoxicación, puede considerarse que también posee una capacidad protectora ante los efectos dañinos producidos en procesos inflamatorios en los tejidos y por tanto que puede ser un buen biomarcador para la detección temprana del CP (Benli et al., 2017). En relación a otros cánceres, un estudio obtuvo una disminución significativa de las actividades paraoxonasa y arilesterasa en el cáncer de pulmón (Elkiran et al., 2007). Resultados similares se han encontrado en estudios llevados a cabo en el mieloma múltiple (Ellidag et al., 2014) al igual que en diferentes cánceres como el cáncer de mama, de cuello de útero, el linfoma no Hodgkin, el linfoma linfoblástico agudo, el cáncer de pulmón y el CP (Samra et al., 2011). Chen et al. (2016), realizaron un metaanálisis basado en veintiún estudios de casos y controles para identificar asociaciones significativas entre el polimorfismo L55M de PON1 y diferentes tipos de cáncer. En estos veintiún estudios, se incluyeron (n=6.224 casos y n=7.014 controles sanos). Entre ellos, tres estudios se realizaron sobre asiáticos, catorce sobre caucásicos y cuatro sobre un grupo mixto. Se abordaron un total de seis tipos de cáncer: cuatro estudios sobre el cáncer de mama; tres sobre el cáncer de próstata; dos sobre el cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y cáncer de ovario; y ocho sobre otros cánceres (leucemia aguda, tumor cerebral, tumor embrionario, carcinoma hepatocelular, cáncer

linfomatopoyético, osteosarcoma, carcinoma de células renales y cáncer pancreático). Estudios previos a este metaanálisis, sugerían que el polimorfismo L55M se asociaba con un mayor riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer, como el cáncer de mama y el de próstata, sin embargo en este metaanálisis se identificó que el SNP M55M estaba asociado con un mayor riesgo de cáncer. Respecto al CP observaron un mayor riesgo de cáncer en este modelo en comparación con el heterocigoto. Además establecieron que el SNP L55L era el de máxima actividad, el M55M el de menor actividad, mientras que la forma heterocigota L55M, presentaba una actividad intermedia (Chen et al., 2016).

Respecto a la capacidad antioxidante del suero (tabla 10), aunque en nuestro estudio no se obtuvieron diferencias significativas entre casos y controles (557.61  $\mu\text{mol/l}$  vs. 543.22  $\mu\text{mol/l}$ ), sólo hemos encontrado un estudio que relacione la capacidad antioxidante del suero con el CP en el que se observó una disminución significativa de esta, pero en plasma, cuando hay CP, demostrando que tanto los procesos inflamatorios como los oxidativos aumentan durante el CP y también que hay una reducción de las defensas antioxidantes en esta patología (Da Silveira et al., 2014). Encontramos un estudio sobre el cáncer colorrectal, en el que no se relacionó el poder reductor del plasma con la presencia de este cáncer (Leufkens et al., 2012).

Respecto a la enzima catalasa no encontramos apenas variación al comparar casos respecto a controles (10.98 K/l vs. 10.87 K/l), fue un resultado no esperado, pues se esperaba que las enzimas antioxidantes disminuyeran ante una situación de estrés oxidativo, como es el caso del cáncer. No obstante, los resultados observados en estudios previos encontrados en la bibliografía han dado resultados contradictorios. Así, un estudio realizado en 193 hombres, vio una disminución significativa de la actividad catalasa en los pacientes con CP (Ceylan et al., 2016). Igual ocurrió con otro estudio llevado a cabo en (n=55 pacientes con CP y n=55 sanos), donde también se observó una disminución de la actividad catalasa de manera significativa argumentando que investigadores anteriores han documentado que el  $\text{O}_2$  producido durante el cáncer puede inactivar la catalasa (Battisti et al., 2011). Esta es una de las razones probables de la disminución de la actividad de la catalasa. Por contra, un estudio realizado en (n=97 pacientes) divididos en un primer grupo en hombres con CP, un segundo grupo con hiperplasia benigna de próstata y un tercer grupo con prostatitis inflamatoria asintomática, obtuvo resultados opuestos, la catalasa aumentó de forma significativa en los individuos con estas tres patologías respecto al grupo control (n=30 individuos

sanos) (Kaya et al., 2017). Sin embargo, se ha encontrado otro estudio que al igual que ocurre en el nuestro, no observó ninguna diferencia significativa en los valores circulantes de catalasa en personas sanas respecto a individuos con CP (Aydin et al., 2006).

Algunas investigaciones (Aydin et al., 2006) han descrito el estado prooxidante-antioxidante alterado, en el tejido prostático de hombres, ratas o en líneas celulares permanentes. Sin embargo, los datos sobre el estado antioxidante y el grado de peroxidación lipídica en la circulación de los pacientes con CP son limitados y sus resultados son contradictorios (Aydin et al., 2006).

El hecho de que algunas actividades enzimáticas aumenten en presencia del CP, podría deberse a una respuesta adaptativa al estrés oxidativo, en nuestro estudio se observó un aumento, sin llegar a ser significativo, de la paraoxonasa estimulada con cloruro sódico, y en menor medida, de la paraoxonasa y de la capacidad antioxidante del suero. La evidencia se apoya en un modelo integrado de deficiencias heredadas y adquiridas en los mecanismos de defensa celular contra el estrés oxidativo en la génesis del CP (Battisti et al., 2011). En el caso de algunas actividades enzimáticas, como la catalasa, la arilesterasa y la capacidad antioxidante del suero que no modificaron su resultado con la presencia de CP, podría deberse a que todos los controles tenían un PSA >4 ng/dl, como ocurrió en la investigación de Benli et al. (2017).

Las células cancerosas están sometidas con frecuencia a condiciones de estrés oxidativo como se demuestra por la presencia de niveles más elevados de especies reactivas de oxígeno intracelulares y al aumento de peróxido de hidrógeno. Estudios anteriores demostraron un aumento en el daño oxidativo/nitrativo en tejidos y células de CP, lo que implica un papel del estrés oxidativo en el desarrollo del cáncer. Además, se ha visto que los estados redox intra y extracelulares se alteraron en las células agresivas del CP, dando lugar posteriormente a una regulación del comportamiento de estas células. Se reconoce cada vez más que los sistemas redox subcelulares tienen funciones distintas y están sujetos a regulación independiente (Chaiswing et al., 2014).

**Tabla 12.** Actividades enzimáticas y agresividad del CP

Actividad enzimática	Gleason	Media	Desviación estándar	p
Ariesterasa (kU/l)	≥ 7	81.93	35.96	> 0.05
	< 7	84.94	26.81	
Lactonasa (U/ml)	≥ 7	9.69	3.84	> 0.05
	< 7	9.59	3.11	
Paraoxonasa (U/l)	≥ 7	127.43	73.04	< 0.05
	< 7	180.98	115.99	
ParaoxonasaNaCl (U/l)	≥ 7	256.37	139.93	< 0.05
	< 7	344.77	202.76	
Catalasa (k/l)	≥ 7	10.95	2.13	> 0.05
	< 7	10.98	1.60	
Capacidad antioxidante del suero (μmol/l)	≥ 7	628.99	187.50	< 0.05
	< 7	539.41	122.73	
Paraoxonasa/Ariesterasa	≥ 7	0.89	0.63	> 0.05
	< 7	0.72	0.53	

p: Valor p de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

En la tabla 12 se determinaron las actividades enzimáticas, el fenotipo y la capacidad antioxidante del suero en relación a la puntuación de Gleason, que como hemos visto anteriormente mide la agresividad del cáncer. Se obtuvieron tres parámetros que dieron diferencias estadísticamente significativas, uno de ellos fue la paraoxonasa cuya actividad disminuyó cuando el cáncer fue agresivo, Gleason  $\geq 7$  (127.43 U/l) en comparación al cáncer no agresivo, Gleason  $< 7$  (180.98 U/l) con una actividad aumentada, y lo mismo ocurrió con la paraoxonasa estimulada con cloruro sódico (256.37 U/l vs. 344.77 U/l). Estos resultados están en concordancia que cuando hay una mayor agresividad del cáncer, más daño se produce y más estrés oxidativo debe generarse, por lo que se esperaría una disminución de las actividades enzimáticas antioxidantes, lo mismo debería haber ocurrido con la capacidad antioxidante del suero que también dio un resultado significativo, pero al revés, a mayor agresividad, Gleason  $\geq 7$ , este parámetro aumentó en comparación con un cáncer no agresivo, Gleason  $< 7$  (628.99  $\mu\text{mol/l}$  vs. 539.41  $\mu\text{mol/l}$ ).

Un estudio previo realizado por Battisti et al. (2011), analizó varios antioxidantes y entre ellos la catalasa en función de la puntuación de Gleason. Se observó una disminución no significativa de esta enzima y de algunos antioxidantes al aumentar el valor de Gleason, concluyendo que la agresividad del CP se asociaba con

un estado alto de estrés oxidativo. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar esta conexión (Battisti et al., 2011).

No hemos encontrado investigaciones en las que se relacione la puntuación de Gleason con la actividad PON1 ni con la capacidad antioxidante del suero, por lo tanto, nuestro estudio se consideraría relevante, porque sería la primera vez que se mide la actividad PON1 y la agresividad del CP, al igual que con la capacidad antioxidante del suero. Lo que sí está más estudiado, son los marcadores genéticos que parecen mejorar modestamente nuestra capacidad para detectar el CP pero su papel en la identificación de tumores de alto riesgo sigue siendo incierto.

Un estudio llevado a cabo por Chaiswing et al. (2014) determinó el estado redox de ciertas enzimas, diferentes a las nuestras, como fueron: tiorredoxina 1, peroxirredoxina, superóxido dismutasa de manganeso y superóxido dismutasa extracelular en tejido prostático con cáncer de alto grado en comparación con tejido prostático sano. Obtuvieron como resultado que la actividad de la superóxido dismutasa extracelular disminuyó significativamente en el CP de alto grado en comparación con los tejidos benignos adyacentes, por tanto, los tejidos con CP humanos como de líneas celulares, demostraron consistentemente que las modificaciones postraduccionales mediadas por el desequilibrio redox son más extremas en el CP altamente agresivo que en los menos agresivos (Chaiswing et al., 2014).

**Tabla 13.** Actividades enzimáticas y riesgo del CP

Actividad enzimática	Riesgo	Media	Desviación estándar	<i>p</i>
<b>Ariesterasa (kU/l)</b>	bajo	85.92	26.23	> 0.05
	medio	84.32	29.61	
	alto	85.48	29.55	
	total	85.20	28.25	
<b>Lactonasa (U/ml)</b>	bajo	9.36	2.91	> 0.05
	medio	9.71	3.47	
	alto	10.10	3.18	
	total	9.70	3.19	
<b>Paraoxonasa (U/l)</b>	bajo	209.68	119.03	< 0.05
	medio	149.81	107.20	
	alto	165.11	97.52	
	total	175.43	111.37	
<b>ParaoxonasaNaCl (U/l)</b>	bajo	400.72	195.22	< 0.05
	medio	293.18	203.94	
	alto	313.95	169.32	
	total	337.33	196.21	
<b>Catalasa (k/l)</b>	bajo	10.74	1.58	> 0.05
	medio	11.10	1.64	
	alto	11.08	1.79	
	total	10.97	1.66	
<b>Capacidad antioxidante del suero (µmol/l)</b>	bajo	546.37	132.66	> 0.05
	medio	547.67	117.74	
	alto	563.15	173.22	
	total	551.47	139.23	
<b>Paraoxonasa/Ariesterasa</b>	bajo	0.63	0.54	> 0.05
	medio	0.82	0.54	
	alto	0.74	0.53	
	total	0.73	0.54	

*p*: Valor *p* de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

Es bien sabido que una amplia variedad de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno pueden atacar el ADN directamente y formar lesiones mutagénicas. Las especies reactivas de oxígeno también pueden causar la formación indirecta de aductos de ADN al iniciar la peroxidación lipídica autocatalítica que genera una gran variedad de posibles productos de descomposición genotóxica. Se han encontrado que niveles bajos de antioxidantes esenciales circulantes están asociados con un mayor riesgo de cáncer. Se podrían ofrecer algunas hipótesis para explicar el agotamiento de la defensa antioxidante. Se podría especular que con las enzimas antioxidantes circulantes podrían

contrarrestar la peroxidación lipídica en el tejido afectado por el tumor. Otra posibilidad es que la mayor peroxidación lipídica se produce como consecuencia de la insuficiente potencia de un sistema de defensa antioxidante agotado por un estrés oxidativo durante un tiempo prolongado. Algunos estudios han descrito el estado prooxidante-antioxidante alterado en el tejido prostático de hombres, ratas o en líneas celulares permanentes. Sin embargo, los datos sobre el estado antioxidante y el grado de peroxidación lipídica en la circulación de los pacientes con CP son limitados y sus resultados son contradictorios. (Aydin et al., 2006).

En la tabla 13 podemos observar que tanto la actividad paraoxonasa como la actividad paraoxonasa estimulada con cloruro sódico presentaron diferencias significativas cuando se estudiaron en relación a los diferentes valores de riesgo del CP. Ambas presentaron mayor actividad cuando el riesgo fue bajo (paraoxonasa=209.68 U/l; paraoxonasa estimulada con cloruro sódico=400.72 U/l) en comparación al riesgo alto (paraoxonasa=165.11 U/l; paraoxonasa estimulada con cloruro sódico=313.96 U/l) y al riesgo medio (paraoxonasa=149.81 U/l; paraoxonasa estimulada con cloruro sódico=293.18 U/l). Sin embargo la relación de las actividades entre el riesgo medio y alto no se ajustó a los valores esperados, pues el riesgo medio debería presentar mayor actividad que el alto y sin embargo se obtuvo lo contrario. No hemos encontrado estudios que investiguen esta asociación entre estos parámetros, así que nuestro estudio es el primero en hacerlo. Hemos encontrado investigaciones sobre el CP y sobre diferentes cánceres en los que vieron que un aumento de la actividad PON1 se asoció con una disminución del riesgo de cáncer, pero en estos estudios, el riesgo se refiere a la probabilidad de desarrollar un cáncer, no a los diferentes estadios de riesgo de D'Amico. Casi todas las investigaciones que relacionan la actividad de PON1 con la susceptibilidad de desarrollar CP lo han hecho mediante el estudio de dos importantes polimorfismos genéticos funcionales comunes en la región de codificación del gen en las posiciones 55 y 192 de PON1, el L55M y Q192R ya que ambos polimorfismos pueden afectar la actividad PON1. Se ha visto que los portadores del alelo 192R y L55 presentaron mayor actividad PON1 (Fang et al., 2012; Zhang et al., 2015; Chen et al., 2016).

En nuestros resultados, la catalasa presentó la misma actividad independientemente de los diferentes estadios de riesgo del CP. Las investigaciones realizadas hasta el momento han estudiado el riesgo de desarrollar un CP pero no lo han

hecho con el riesgo según la clasificación de D'Amico. La mayoría concluyeron que el polimorfismo CAT C262T aumentó significativamente el riesgo de CP como consecuencia de la disminución de la actividad catalasa que tuvo lugar ante la presencia de este polimorfismo (Hu et al., 2015).

Las demás actividades enzimáticas, arilesterasa y lactonasa al igual que la capacidad antioxidante del suero y el fenotipo, no variaron según el riesgo, aunque se hubiera esperado una variación igual que la experimentada por la paraoxonasa y la paraoxonasa estimulada con cloruro sódico. No podemos ver en estudios anteriores, resultados obtenidos al analizar las actividades enzimáticas en función del riesgo, sea bajo, medio o alto, pues no los hay, sólo se ha estudiado la susceptibilidad de un aumento de riesgo de desarrollar un CP cuando la actividad de PON1 disminuye debido a sus polimorfismos al igual que con la actividad catalasa. Por lo tanto, nuestro estudio es el primero que analiza una asociación entre los diferentes estadios de riesgo del CP y los parámetros antes mencionados, presentes en la tabla 13.

## **7. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y ANTIOXIDANTES DE LA DIETA**

En la tabla 14 se analizaron las variables bioquímicas en relación a las ingestas de los componentes que forman el DAQs. El único parámetro bioquímico que varió de forma significativa con el nivel de DAQs fueron las LDL (lipoproteínas de baja densidad), estas aumentaron cuando el valor de DAQs fue bajo (130.67 mg/dl vs. 119.47 mg/dl). Según los valores de referencia de las LDL (10-130 mg/dl, según el Complejo Hospitalario Universitario de Granada), la media de los casos estuvo levemente por encima del nivel máximo aconsejado y los controles presentaron valores normales. Es un resultado esperado de acuerdo con los resultados obtenidos en otras investigaciones, pues los antioxidantes, capaces de eliminar los radicales libres derivados del oxígeno y especialmente la vitamina E que es el principal antioxidante soluble en grasa, rompe la reacción en cadena de la peroxidación lipídica dando lugar a una disminución plasmática de las LDL. Algunos estudios en animales y humanos han demostrado un papel beneficioso de la suplementación con vitamina E en la redistribución del colesterol entre las lipoproteínas LDL y HDL (lipoproteínas de alta densidad), así como en la disminución de los niveles plasmáticos de colesterol total. (Mohiti-Asli et al., 2010).

**Tabla 14.** Variables bioquímicas y DAQs

Variables bioquímicas	DAQs	Media	Desviación estándar	p
Hemoglobina (g/dl)	Bajo	15.03	1.67	> 0.05
	Alto	14.90	1.69	
Hematocrito (%)	Bajo	44.59	4.42	> 0.05
	Alto	44.50	4.60	
CHCM (g/dl)	Bajo	33.66	1.15	> 0.05
	Alto	33.62	1.21	
VCM (fL)	Bajo	90.84	5.12	> 0.05
	Alto	89.69	4.46	
HCM (pg)	Bajo	30.50	2.08	> 0.05
	Alto	30.01	1.79	
Glucosa (mg/dl)	Bajo	105.86	28.35	> 0.05
	Alto	107.66	33.99	
Colesterol (mg/dl)	Bajo	206.99	37.64	> 0.05
	Alto	198.21	41.96	
HDL (mg/dl)	Bajo	53.00	11.51	> 0.05
	Alto	52.50	13.05	
LDL (mg/dl)	Bajo	130.67	31.86	< 0.05
	Alto	119.47	33.28	
Triglicéridos (mg/dl)	Bajo	139.26	65.59	> 0.05
	Alto	143.16	77.86	
Bilirrubina (mg/dl)	Bajo	0,66	0.26	> 0.05
	Alto	0.76	0.40	
GOT (U/l)	Bajo	23.04	11.78	> 0.05
	Alto	22.46	10.74	
GPT (U/l)	Bajo	20.85	10.58	> 0.05
	Alto	21.92	12.11	
GGT (U/l)	Bajo	37.61	36.54	> 0.05
	Alto	31.67	23.77	

p: Valor p de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

DAQs bajo: ingesta < 2/3 de la RDI; DAQs alto: ingesta  $\geq 2/3$  de la RDI.

CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; GOT: glutamato oxalacetato transaminasa; GPT: glutamato piruvato transaminasa; GGT: gamma glutamil transferasa.

Las LDL están compuestas por una parte protéica y otra lipídica, son una de las lipoproteínas más importantes que se encuentran en el torrente sanguíneo y su función es transportar el colesterol desde el hígado a los tejidos periféricos. Las partículas de LDL entran en las células principalmente por endocitosis mediada por el receptor de LDL. Para mantener un equilibrio en el metabolismo del colesterol, las HDL

transportan el exceso de colesterol de los tejidos periféricos al hígado para su excreción a través del sistema biliar mediante un proceso conocido como transporte de colesterol inverso. Sin embargo, sólo el 5% del colesterol biliar se excreta por las heces, mientras que el resto se reabsorbe en el intestino (Moss et al., 2016).

El estrés oxidativo no controlado (desequilibrio entre los niveles de prooxidante y antioxidante a favor de los prooxidantes) produce lesiones en las células, en los tejidos y en los órganos. Ese daño producido por radicales libres o ROS, también lo hace en los lípidos (Moldovan et al., 2004), desarrollándose el proceso de la peroxidación lipídica. La peroxidación lipídica se puede describir como un proceso mediante el cual los oxidantes tales como radicales libres o especies no radicales atacan a los lípidos que contienen doble enlace carbono-carbono, especialmente ácidos grasos poliinsaturados dando lugar a la extracción de hidrógeno de un carbono, con la inserción de oxígeno en los radicales peroxilo lipídicos e hidroperóxidos (Yin et al., 2011). Los glicolípidos, los fosfolípidos y el colesterol, también están implicados en la modificación peroxidativa dañina y potencialmente letal. En condiciones fisiológicas normales o de baja peroxidación de lípidos (condiciones subtóxicas), las células estimulan su mantenimiento y supervivencia a través de los sistemas de defensa antioxidantes o mediante la activación de las vías de señalización que aumentan las proteínas antioxidantes dando como resultado una respuesta adaptativa al estrés. Por el contrario, en una situación alta de peroxidación de lípidos (condiciones tóxicas), la extensión del daño oxidativo supera la capacidad de reparación, y las células inducen la apoptosis o la necrosis programada de muerte celular; ambos procesos eventualmente llevan al daño celular molecular que puede facilitar el desarrollo de varios estados patológicos y el envejecimiento acelerado (Ayala et al., 2014).

No hay ningún estudio que haya investigado la variación de las LDL según el valor de DAQs. La mayoría de estudios que hemos encontrado, han investigado la asociación de la oxidación de las LDL con algunos antioxidantes y especialmente con la vitamina E. Un estudio relacionó el aumento de las LDL oxidadas con la elevación de las LDL en plasma (Nordin et al., 2003). Respecto a la vitamina C se vio en experimentos modelo realizados *in vitro* (Keaney et al., 1994; May et al., 1996; Packer et al., 1979; Frei et al., 1991), que podía reducir el radical de la vitamina E (radical tocoferoxilo) de nuevo a vitamina E, y así extender la eficacia de la vitamina E. En un estudio (Bendich et al., 1984) se observó que una cantidad más elevada de vitamina C

presente en la dieta del conejillo de indias aumentó el contenido de vitamina E del pulmón con todos los niveles de suplementación de vitamina E. Es posible que la eficacia de la vitamina E esté modulada sinérgicamente por otros antioxidantes dietéticos que generalmente no se miden conjuntamente pues los demás antioxidantes que forman parte del DAQs actúan de forma distinta a como lo hace la vitamina E ya que esta, actúa eliminando radicales peroxilo solubles en lípidos (Pryor, 2000; Mohiti-Asli et al., 2010). En una revisión en la que estudiaron el efecto de varios antioxidantes, como las vitaminas E y C, los polifenoles, los carotenoides, principalmente el licopeno y el betacaroteno y la coenzima Q10, sobre la prevención de la oxidación de las LDL, se puso de manifiesto que algunos de estos antioxidantes dieron resultados contradictorios en estudios diferentes, predominando una mayoría en la que no encontraron actividad antioxidante frente a las LDL, excepto la vitamina E que sí actuó como antioxidante frente a las LDL (Kaliora et al., 2006). En contraposición al estudio anterior respecto a la acción de la vitamina E sobre las LDL, el estudio llevado a cabo por Mohiti-Asli et al. (2010), obtuvieron como resultado un aumento de las LDL al administrar una suplementación de vitaminas C y E en la dieta de 168 gallinas ponedoras Hy-Line W-36 y además observaron que los niveles de colesterol en suero no variaron con la ingesta de estas dos vitaminas (Mohiti-Asli et al., 2010). Referente a la vitamina A, un estudio analizó la variación de las LDL en función de la ingesta de vitamina A y no obtuvo ninguna variación (Mahmoudi et al., 2016), sin embargo, otro estudio realizado en 84 mujeres de las cuales al grupo de casos se les administró 25.000 UI/dl de palmitato de retinilo, obtuvo un aumento de las LDL con esta suplementación de vitamina A (Farhangi et al., 2013). Respecto al Zinc, perteneciente al DAQs, reduce el estrés oxidativo al participar en la síntesis de enzimas antioxidantes y actúa como un catalizador de enzimas, participando en el metabolismo de los lípidos, carbohidratos y proteínas. En una revisión realizada por Olechnowicz et al., en el período comprendido entre 2010 hasta 2017, vieron que varios estudios clínicos y experimentales, informaron que la suplementación con zinc, disminuía el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos y aumentaba el colesterol HDL en los pacientes, concluyendo esta revisión que el zinc desempeña un papel importante en la prevención del síndrome metabólico, incluida la dislipidemia aterogénica, la hiperglucemia, la insulinemia y la presión arterial elevada a través de la inhibición de la expresión de citoquinas proinflamatorias, ya que suprime la producción de ROS y protege contra el daño del estrés oxidativo (Olechnowicz et al., 2017). Con respecto al selenio, en una revisión realizada desde

enero de 1966 hasta diciembre de 2015 por Gharipour et al., estudiaron la influencia del selenio en la enfermedad cardiometabólica, observando que la suplementación con selenio en sujetos con niveles normales de selenio en suero tenía un efecto perjudicial en la presión arterial, en las LDL y en el colesterol total, concluyendo por tanto que las personas que presenten niveles de selenio normales en suero, no deben tomar suplementos de selenio, (Gharipour et al., 2017). En nuestro estudio no conocemos los valores séricos de selenio que presentaron los individuos para poder saber su influencia sobre las LDL, sólo la ingesta. De todas formas, ver la influencia sobre las LDL de cada componente que forma el DAQs por separado no es lo más correcto, pues como se ha dicho anteriormente, lo ideal es el estudio conjunto de los antioxidantes, ya que se modulan sinérgicamente.

## **8. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

Según los individuos que presentaron cáncer con respecto a los individuos sanos, encontramos en la tabla 15 algunos parámetros bioquímicos que sí dieron resultados con diferencias significativas, como la hemoglobina (14.52 g/dl vs. 15.31 g/dl) y el hematocrito (43.26% vs. 45.59%) de casos frente a controles, es decir, los enfermos de CP presentaron valores más bajos de hemoglobina y de hematocrito que los individuos sanos, pero la media de todos, estuvo dentro de los valores de referencia según el Complejo Hospitalario Universitario de Granada, siendo el valor de referencia para la hemoglobina de 13.5-17.2 g/dl y para el hematocrito de 39.5-50.5%. Al contrario ocurrió con la glucosa, los casos presentaron valores más elevados que los controles (110.30 mg/dl vs. 103.01 mg/dl), pero la media de todos los individuos, también estuvo dentro de los valores de referencia, siendo los valores de referencia para la glucosa de 75-115 mg/dl. De igual modo ocurrió con los demás parámetros que dieron resultados estadísticamente significativos, donde los casos presentaron valores más elevados que los controles, como la GOT (glutamato oxalacetato transaminasa o aspartato aminotransferasa) (24.66 U/l vs. 22.05 U/l), la GPT (glutamato piruvato transaminasa o alanino aminotransferasa) (23.69 U/l vs. 20.97 U/l), y la GGT (gamma glutamil transferasa) (45.94 U/l vs. 34.54 U/l). Tanto casos como controles presentaron las medias de estos tres parámetros dentro de los valores de referencia, siendo el valor de referencia para la GOT de 10-40 U/l, para la GPT de 7-45 U/l y para la GGT de 1-55 U/l.

**Tabla 15.** Variables bioquímicas y resultado de la biopsia

Variables bioquímicas	Biopsia	Media	Desviación estándar	<i>p</i>
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	Positiva	14.52	1.92	< 0.05
	Negativa	15.31	1.49	
<b>Hematocrito (%)</b>	Positiva	43.26	5.30	< 0.05
	Negativa	45.59	4.12	
<b>CHCM (g/dl)</b>	Positiva	33.55	1.36	> 0.05
	Negativa	33.68	1.11	
<b>VCM (fL)</b>	Positiva	90.02	6.01	> 0.05
	Negativa	89.85	4.97	
<b>HCM (pg)</b>	Positiva	30.21	2.31	> 0.05
	Negativa	30.18	2.01	
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	Positiva	110.30	35.26	< 0.05
	Negativa	103.01	33.37	
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	Positiva	199.46	39.30	> 0.05
	Negativa	201.08	37.67	
<b>HDL (mg/dl)</b>	Positiva	52.57	12.54	> 0.05
	Negativa	53.13	12.43	
<b>LDL (mg/dl)</b>	Positiva	125.58	31.31	> 0.05
	Negativa	126.54	31.78	
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	Positiva	140.01	62.56	> 0.05
	Negativa	134.02	76.45	
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>	Positiva	0.67	0.33	> 0.05
	Negativa	0.71	0.27	
<b>GOT (U/l)</b>	Positiva	24.66	10.46	< 0.05
	Negativa	22.05	10.47	
<b>GPT (U/l)</b>	Positiva	23.69	12.44	< 0.05
	Negativa	20.97	10.58	
<b>GGT (U/l)</b>	Positiva	45.95	60.99	< 0.05
	Negativa	34.53	49.21	

*p*: Valor *p* de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

Los resultados obtenidos de hemoglobina y hematocrito están de acuerdo con los estudios encontrados en la literatura, pues se ha visto que estos parámetros disminuyen en los pacientes diagnosticados de cualquier tipo de cáncer, incluido el de próstata. La hemoglobina es una proteína que se encuentra en los glóbulos rojos, transporta el oxígeno desde los alveolos pulmonares a todos los órganos del cuerpo y recoge el dióxido de carbono de los tejidos para eliminarlo mediante los pulmones. Los glóbulos rojos se producen en la médula ósea. Una hormona llamada eritropoyetina le dice al cuerpo cuándo tiene que producir más glóbulos rojos. Esta hormona es producida en los

riñones, así que el daño a la médula ósea o a los riñones puede desarrollar una anemia. El hematocrito es el volumen de glóbulos rojos expresado en porcentaje en relación total de la sangre. Con estos dos parámetros se mide el recuento de glóbulos rojos. Cuando estos parámetros están disminuidos por debajo de los valores de referencia, se desarrolla una anemia (ASCO, visitado 22/01/20). En nuestro estudio, ni los casos ni los controles presentaron anemia aunque en los casos sí pudimos ver una disminución de estos dos parámetros en relación a los controles, pudiendo ser consecuencia de una administración de terapia de privación de andrógenos a los pacientes que la recibieron, pues también produce anemia entre otros efectos secundarios; ([www.cancer.org](http://www.cancer.org), visitado 22/01/20). Aparte de la anemia que se desarrolla por los tratamientos mencionados, se ha visto la coexistencia de cáncer y anemia, pero se desconoce la causa (Wang et al., 2018; Leitgeb et al., 1994; Miller et al., 1990). En nuestro estudio, sabemos de la administración de distintos tratamientos, desconocemos si las analíticas se realizaron antes o durante el tratamiento, por lo que a la variación en los parámetros bioquímicos no podemos atribuirle un origen único claro.

Respecto a la glucosa, los casos presentaron valores más elevados que los controles (110.30 mg/ml vs. 103.01 mg/ml). Según otros estudios, se ha visto un aumento de los valores de glucosa ante la presencia de cáncer, incluso una intolerancia a ella. El desarrollo del CP se ha asociado con la edad, la obesidad y el síndrome metabólico (Malik et al., 2018; Dickerman et al., 2019), aunque con el envejecimiento y con la obesidad en personas sin cáncer, se ha visto un deterioro de la señalización de la insulina y la adipocina (Redinger, 2007). Los pacientes con CP suelen presentar hiperinsulinemia como consecuencia de una resistencia a la insulina, contribuyendo al desarrollo del cáncer (Rhee et al., 2016). Dada la prevalencia de la resistencia a la insulina y el CP en hombres de edad avanzada, es importante distinguir si las deficiencias en el metabolismo de la glucosa están relacionadas con el CP o son una consecuencia de la obesidad y el envejecimiento (Di Sebastiano et al., 2018). Además, el tratamiento para el CP como es la terapia de privación de andrógenos se ha asociado con un mayor riesgo de diabetes y con una disminución de la sensibilidad a la insulina (Keating et al., 2014). En una investigación en la que los hombres recibieron terapia de privación de andrógenos para el CP, se vio una resistencia a la insulina tres meses después de comenzar con la terapia (Harrington et al., 2014), al igual que en otro estudio en el que se vio que la resistencia a la insulina después de la terapia de privación

de andrógenos podría conducir a una hiperglucemia marcada en estos pacientes (Inaba et al., 2005). La radioterapia se suele administrar junto con la prostatectomía y la terapia de privación de andrógenos, sin embargo, las consecuencias metabólicas de cada uno de estos tratamientos no están claras. En un estudio realizado por Di Sebastiano et al. (2018), reclutaron a pacientes con CP de alto riesgo, sin enfermedad metabólica, ni hiperglucemia y a hombres sanos sin CP. Los pacientes al inicio del estudio, comenzaron a recibir radioterapia y terapia de privación de andrógenos, además, presentaban valores normales de glucosa. Tanto a los casos como a los controles se les administró una sobrecarga de glucosa y después de dos horas, los casos demostraron una tolerancia deficiente a la glucosa en comparación con los controles. Después de treinta y tres semanas de tratamiento con radioterapia, la tolerancia a la glucosa mejoró y la terapia de privación de andrógenos se suspendió cuando alcanzaron niveles muy bajos de PSA. Como la edad y la estructura corporal fue similar en los casos y en los controles, estos datos sugirieron que la deficiencia en la tolerancia a la glucosa presentada al inicio del estudio por los casos, probablemente estuviera relacionada con la presencia del cáncer y no con la edad ni con la estructura corporal. Los pacientes con CP también mostraron mayor testosterona circulante, triglicéridos e IL-10 en comparación con los controles, lo que podría apoyar aún más la idea de que la alteración del metabolismo de la glucosa estuviera relacionado con el CP de alto riesgo. Finalmente, la tolerancia a la glucosa mejoró, pudiéndose deber a la disminución del tumor debido al tratamiento (Di Sebastiano et al., 2018). En contraposición a las investigaciones anteriores, se realizó un estudio con pacientes diagnosticados de diabetes mellitus y CP en el que se vio que los niveles de glucosa no variaron ni con el cáncer ni con los tratamientos (Karlin et al., 2017).

Los valores de GOT de casos frente a controles (24.66 U/l vs. 22.05 U/l) y los de GPT (23.69 U/l vs. 20.97 U/l) también conocidas como transaminasas, estuvieron algo elevadas en los pacientes respecto a los controles de forma significativa pero dentro de sus valores normales de referencia. Estas dos enzimas se producen en el hígado, la GOT se encuentra en concentraciones decrecientes en: hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, leucocitos y eritrocitos y la GPT en el hígado (Pratt et al., 2000; AGA 2002; transaminasas.org, visitado 28/02/20). Según la literatura en la que hemos encontrado muy poca información sobre esta asociación y la que hay no es muy reciente, se vio que los tratamientos con antiandrógenos en el CP

aumentaban los valores de las transaminasas de forma transitoria (Aso et al., 1993; Shinkawa et al., 1985; Kontturi et al., 1969) excepto en un estudio más reciente en el que se analizaron estos parámetros cuando se administró flutamida como antiandrógeno, manteniéndose las transaminasas dentro de su rango normal (Harano et al., 2004).

La GGT, enzima que se encuentra en la superficie externa de las membranas de todas las células a excepción de los eritrocitos, presenta una actividad particularmente alta en tejidos con función secretora y absorbente, como el riñón, el sistema biliar, el intestino y el epidídimo y particularmente intensiva en el polo biliar de hepatocitos y colangiocitos. La GGT circulante, se supone que se origina principalmente en el hígado (Ndrepepa et al., 2016). En nuestro estudio aumentó de forma significativa en los casos respecto a los controles (45.94 U/l vs. 34.54 U/l). Según la literatura en la que casi no hay estudios sobre esta asociación se ha demostrado un aumento de esta enzima en enfermedades crónicas, incluidas las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Las vías comunes implicadas en la base de las asociaciones entre la GGT y estos resultados adversos de la enfermedad son a través de las propiedades prooxidantes y proinflamatorias de esta enzima (Emdin et al., 2005). Dado que se han implicado vías similares para el desarrollo del CP, un estudio con población fina llevado a cabo por Kunutsor et al. (2017), planteó la hipótesis de que la GGT se asociaría con un riesgo alto de CP, concluyendo que los valores altos de GGT se asociaron de forma no lineal e independiente con un mayor riesgo de CP en el seguimiento a largo plazo. Aunque varios estudios prospectivos (Kunutsor et al., 2014; Van Hemelrijck, Jassem et al., 2011) a gran escala han demostrado asociaciones entre GGT y varios tipos de cáncer específicos, existe una evidencia limitada sobre la naturaleza y la magnitud de la asociación de la GGT con el CP (Kunutsor et al., 2017). Un estudio demostró la hepatotoxicidad que se desarrolló con el tratamiento antiandrógeno de acetato de ciproterona, produciendo un fuerte aumento de las transaminasas y de la GGT de forma transitoria, hasta la interrupción del tratamiento farmacológico (Vodička et al., 2013).

**Tabla 16.** Variables bioquímicas y agresividad del CP

Variables bioquímicas	Gleason	Media	Desviación estándar	p
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	≥ 7	13.73	2.76	< 0.05
	< 7	14.76	1.65	
<b>Hematocrito (%)</b>	≥ 7	40.79	7.49	< 0.05
	< 7	43.99	4.60	
<b>CHCM (g/dl)</b>	≥ 7	33.57	1.71	> 0.05
	< 7	33.58	1.26	
<b>VCM (fL)</b>	≥ 7	87.83	6.27	< 0.05
	< 7	90.57	5.69	
<b>HCM (pg)</b>	≥ 7	29.50	2.60	> 0.05
	< 7	30.31	2.21	
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	≥ 7	107.92	32.12	> 0.05
	< 7	109.42	35.16	
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	≥ 7	197.82	51.95	> 0.05
	< 7	199.13	36.77	
<b>HDL (mg/dl)</b>	≥ 7	48.05	10.15	< 0.05
	< 7	53.86	12.53	
<b>LDL (mg/dl)</b>	≥ 7	128.89	39.68	> 0.05
	< 7	123.42	30.12	
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	≥ 7	144.68	71.55	> 0.05
	< 7	138.96	61.52	
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>	≥ 7	0.62	0.25	> 0.05
	< 7	0.67	0.34	
<b>GOT (U/l)</b>	≥ 7	23.76	12.77	> 0.05
	< 7	24.39	9.70	
<b>GPT (U/l)</b>	≥ 7	18.63	8.06	< 0.05
	< 7	24.40	12.72	
<b>GGT (U/l)</b>	≥ 7	59.65	113.86	> 0.05
	< 7	41.47	40.38	

p: Valor p de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

En la tabla 16 pudimos ver que los casos presentaron diferencias significativas para algunas variables bioquímicas según el valor de Gleason, siendo los valores más bajos cuando Gleason fue  $\geq 7$ , es decir, cuando el cáncer era agresivo que cuando fue  $< 7$ , estas variables bioquímicas fueron la hemoglobina (13.73 g/dl vs. 14.76 g/dl), el hematocrito (40.79 vs. 43.99), el volumen corpuscular medio (VCM) (87.83 vs. 90.57), el HDL (48.05 % vs. 53.86) y la GPT (18.63 U/l vs. 24.40 U/l). El volumen corpuscular medio indica el tamaño y capacidad del eritrocito, se mide en femtolitros (fL). De acuerdo con el tamaño, permite clasificarlos como normocíticos, microcíticos o

macrocíticos. Se puede calcular dividiendo el hematocrito por el número de glóbulos rojos (López-Santiago et al., 2016; Pluncevic et al., 2019). Su valor de referencia es de 80.0-101.0 fL. Podemos observar en esta tabla, que todos los parámetros analizados, tanto los que dieron diferencias significativas como los que no, estuvieron dentro de los valores de referencia.

Algunos estudios sugieren que la hipercolesterolemia podría estar asociada con el riesgo de desarrollar CP y con el CP agresivo. Esto se ha demostrado en particular para tumores poco diferenciados, además se han notificado mayores tasas de mortalidad entre los pacientes con hipercolesterolemia (Kitahara et al., 2011; Farwell et al., 2011; Mondul et al., 2011; Platz et al., 2008; Mondul et al., 2010; Shafique et al., 2012; Batty et al., 2011). Sin embargo, existe una controversia en curso con respecto a estos hallazgos (Thompson et al., 1989; Van Hemelrijck et al., 2011). Un estudio realizado en 767 pacientes con CP, demostró una asociación entre la hipercolesterolemia preoperatoria y la enfermedad avanzada postoperatoria y la agresividad del tumor en pacientes con CP localizado, pero no analizó los niveles de HDL (Schnoeller et al., 2017). Hay numerosos estudios que han demostrado que la hipercolesterolemia es un factor de riesgo para el CP agresivo y pocos hablan sobre la relación de los valores de HDL en el CP. El que la hipercolesterolemia sea un factor de riesgo se debe a que el colesterol es crítico para la proliferación de células animales, y su síntesis está estrechamente sincronizada con la progresión del ciclo celular, el rápido crecimiento y con la alta tasa metabólica de las células cancerosas que requieren una gran cantidad de colesterol. De hecho, puede requerirse tanto colesterol que se sabe que el cáncer existente reduce el colesterol sérico (Pelton et al., 2012; Moon et al., 2015). En un estudio realizado por Van Hemelrijck et al. (2011), encontraron que la lipoproteína de alta densidad HDL se asoció inversamente con el riesgo de CP, sin embargo, no refirieron que estuviera disminuida en el CP agresivo, como hemos obtenido nosotros. En nuestro estudio el colesterol presentó valores dentro de la normalidad, se calcula que entre el 40 y 60% de la variación en los niveles de HDL está determinada genéticamente y existe evidencia de que más de cincuenta genes diferentes podrían participar en la regulación de este rasgo fenotípico (Revista de Endocrinología y Nutrición, 2008). En una revisión sistemática y metaanálisis en la que se identificaron veintiséis estudios que incluyeron a 24.655 individuos con diferentes tipos de cáncer, se concluyó que el

colesterol total y el HDL, se identificaron como un factor protector para la supervivencia general en pacientes con cáncer (Zhou et al., 2018).

Los mecanismos biológicos que podrían ser responsables de la estrecha asociación entre el HDL y la supervivencia del cáncer no están bien explicados. Es bien sabido que la respuesta inflamatoria sistémica participa activamente en la tumorigénesis, la progresión y la predicción de la supervivencia en pacientes con cáncer. El HDL podría desempeñar su papel protector en el cáncer al modular la producción de citoquinas y desarrollar sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Además, el HDL podría reducir el estrés oxidativo mediante la inhibición de la cascada de oxidación de las LDL (Zhou et al., 2018). En un metaanálisis realizado por Bull et al. (2016), sobre veintidós estudios constituidos por (n=22.249 casos de CP) y (n=22.133 controles) dentro del consorcio internacional PRACTICAL, no se encontró asociación entre los niveles de HDL y el riesgo y agresividad del CP, tampoco se encontró para las LDL ni para el colesterol. Este metaanálisis concluyó que las concentraciones elevadas de LDL apoyan la proliferación de líneas celulares de CP, pero no las células epiteliales normales, lo que sugiere que el metabolismo del colesterol está reprogramado en el CP. Además, como las proteínas de transducción de señales están ubicadas en membranas ricas en colesterol, tiene sentido que la señalización oncogénica pueda regularse de manera sensible al colesterol (Bull et al., 2016). Otro estudio obtuvo resultados opuestos a los nuestros, en el que utilizando los datos del ensayo REDUCE, el cual constó de 8.122 hombres que se sometieron a biopsias de próstata independientes de PSA, encontraron que el colesterol sérico alto y el HDL elevado, se asociaron con un mayor riesgo de CP agresivo, sin embargo, el colesterol total no se relacionó con el riesgo de CP en general o de bajo grado. Respecto a las LDL y el riesgo general de CP de grado bajo o alto, no se encontró asociación (Jamnagerwalla et al., 2017), al igual que otro estudio informó que un nivel alto de HDL se asoció con un mayor riesgo de CP general y de alto grado (Farwell et al., 2011). Otro estudio realizado con 195 hombres por De Nunzio et al. (2011), puso de manifiesto que el síndrome metabólico se asoció con un mayor riesgo de enfermedad de alto grado entre los pacientes con una biopsia de próstata positiva. El síndrome metabólico fue descrito en 1988 por Reaven como una nueva entidad clínica caracterizada por parámetros clínicos, como hipertensión, glucosa y triglicéridos elevados y HDL y

testosterona bajos. Este síndrome identificó a pacientes con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular o diabetes tipo II (De Nunzio et al., 2011).

Respecto a las variables hematológicas y a la GPT, no encontramos artículos que estudiaran la relación de estas variables con la agresividad del CP. Como hemos visto en la tabla 15, las variables hematológicas disminuyeron con la presencia del cáncer y la GPT aumentó. En la tabla 16, podemos observar una disminución de estas variables hematológicas cuando el cáncer fue agresivo, sin embargo, observamos una disminución de la GPT al aumentar la agresividad, un resultado inesperado, pero no sabemos a que se debe.

En la tabla 17 podemos observar cómo algunas variables bioquímicas dieron resultados estadísticamente significativos cuando se analizaron con del riesgo del CP, así encontramos que la hemoglobina dio un valor de 15.05 g/dl para un riesgo bajo, de 14.73 g/dl para un riesgo medio y de 13.54 g/dl para un riesgo alto, podemos observar que cuando el riesgo de cáncer fue más bajo, la hemoglobina dio un valor más elevado. El hematocrito presentó los siguientes valores (44.77% vs. 44.01% vs. 40.33%), ocurrió lo mismo, a menor riesgo de cáncer, mayor valor de hematocrito. La glucosa dio los siguientes valores (102.76 mg/dl vs. 117.72 mg/dl vs. 107.86 mg/dl), obteniéndose como resultado un valor más bajo de la glucosa cuando el riesgo de cáncer fue bajo y más elevado cuando el riesgo fue alto, sin embargo el valor de la glucosa dio más alto para un riesgo medio que para un riesgo alto.

Tabla 17. Variables bioquímicas y riesgo del CP

Variables bioquímicas	Riesgo	Media	Desviación estándar	p
Hemoglobina (g/dl)	bajo	15.05	1.91	< 0.05
	medio	14.73	1.25	
	alto	13.54	2.22	
	total	14.52	1.89	
Hematocrito (%)	bajo	44.77	5.26	< 0.05
	medio	44.01	3.62	
	alto	40.33	5.87	
	total	43.28	5.22	
CHCM (g/dl)	bajo	33.67	1.36	> 0.05
	medio	33.53	1.16	
	alto	33.51	1.58	
	total	33.57	1.35	
VCM (fL)	bajo	90.28	5.52	> 0.05
	medio	90.99	5.18	
	alto	88.71	7.09	
	total	90.11	5.91	
HCM (pg)	bajo	30.32	1.82	> 0.05
	medio	30.35	2.35	
	alto	29.71	2.80	
	total	30.16	2.32	
Glucosa (mg/dl)	bajo	102.76	29.53	< 0.05
	medio	117.72	42.60	
	alto	107.86	28.08	
	total	109.51	34.74	
Colesterol (mg/dl)	bajo	201.49	36.38	> 0.05
	medio	193.93	34.05	
	alto	199.03	47.50	
	total	198.25	38.90	
HDL (mg/dl)	bajo	54.44	10.90	> 0.05
	medio	54.00	14.32	
	alto	49.59	11.23	
	total	52.88	12.22	
LDL (mg/dl)	bajo	127.25	33.56	> 0.05
	medio	119.72	29.87	
	alto	126.05	30.26	
	total	124.43	31.32	
Triglicéridos (mg/dl)	bajo	137.24	64.32	> 0.05
	medio	133.89	58.59	
	alto	144.27	62.19	
	total	138.07	61.48	

p: Valor p de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

**Tabla 17. (continuación)** Variables bioquímicas y riesgo del CP

Variables bioquímicas	Riesgo	Media	Desviación estándar	<i>p</i>
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>	bajo	0.70	0.36	> 0.05
	medio	0.69	0.34	
	alto	0.60	0.25	
	total	0.67	0.33	
<b>GOT (U/l)</b>	bajo	23.54	8.02	> 0.05
	medio	23.87	8.13	
	alto	26.26	14.44	
	total	24.45	10.30	
<b>GPT (U/l)</b>	bajo	23.00	9.94	> 0.05
	medio	24.56	11.19	
	alto	23.41	15.88	
	total	23.66	12.26	
<b>GGT (U/l)</b>	bajo	45.08	45.82	> 0.05
	medio	38.22	38.55	
	alto	51.05	88.25	
	total	44.37	59.25	

*p*: Valor *p* de significación estadística  $\leq 0.05$ . Test de Fisher.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se han asociado con un mayor riesgo de tumores malignos, incluido el CP (Hsing et al., 2003; Barnard et al., 2002). En línea con estos hallazgos, algunos estudios vieron que la diabetes mellitus aumentó el riesgo de una variedad de tumores malignos (Everhart et al., 1995; Strickler et al., 2001; Hu et al., 1999). Un estudio halló resultados que sugirieron un aumento del riesgo de diferentes cánceres para los individuos que presentaron valores de glucosa más elevados (Wulaningsih et al., 2013), al igual que el estudio de Murtola et al. (2018), en el que obtuvo el mismo resultado que el anterior, donde en una cohorte de hombres finlandeses a los que se les determinó la glucemia en ayunas, se vio una asociación positiva entre los hombres diabéticos con la incidencia del CP, la agresividad y el riesgo elevado, esta asociación fue a largo plazo, observada una década antes del diagnóstico. En otro estudio más reciente, en 2019, se ratificó lo dicho anteriormente. Este estudio se llevó a cabo con 1.770 hombres finlandeses con CP en el que la cohorte de estudio sugirió un mayor riesgo de muerte por CP en hombres diabéticos, lo que apoya el papel de la hiperglucemia como un factor de riesgo para la progresión del CP (Murtola et al., 2019). Otro estudio de cohorte prospectivo que reclutó a 15.792 hombres, vio que los hombres diabéticos o con hiperglucemia tuvieron un riesgo significativamente mayor de

mortalidad por CP, concluyendo que la hiperglucemia está asociada con un mayor riesgo de CP mortal, pero no con una incidencia total de CP (Marrone et al., 2019). Se realizó un estudio para evaluar los efectos de los niveles de glucosa y la diabetes mellitus en la biología del CP, para ello se cultivaron dos líneas celulares de CP con diferentes concentraciones de glucosa (5 mM y 25 mM). Los resultados mostraron que la concentración media de glucosa podría influir en el crecimiento de las células de CP, pero no en la agresividad (Antunes et al., 2018). En una revisión bibliográfica de estudios prospectivos de cohorte poblacional, realizada mediante una búsqueda de información desde 1966 hasta 2016, evaluaron la mortalidad del cáncer en el paciente no diabético, donde vieron que el aumento y la intolerancia a la glucosa que presentaron algunos individuos, podía ser un indicador pronóstico de la mortalidad por cáncer (Takehi et al., 2018)

En contraposición a las investigaciones anteriores, hay numerosos estudios que han encontrado una asociación inversa entre el CP y la glucemia, pero todos excepto uno (Fall et al., 2013), se refirieron al riesgo de desarrollar CP y no a los diferentes niveles de riesgo como hemos realizado en nuestro estudio. Así un estudio de casos y controles llevado a cabo en el norte de Suiza, encontró una asociación inversa entre los niveles de glucemia y el CP (Stocks et al., 2007). Otros estudios evidenciaron una disminución del riesgo de desarrollar CP en hombres con diabetes mellitus, en concreto, dos metaanálisis que incluyeron un total de 22.000 casos de CP (Kasper et al., 2006; Bonovas et al., 2004), así como varios estudios más pequeños que informaron de una reducción moderada del riesgo entre los hombres con diabetes mellitus (Gong et al., 2006; Kasper et al., 2009; Rodríguez et al., 2005; Zhu et al., 2004; Coker et al., 2004). Los mismos resultados obtuvieron en un estudio llevado a cabo por Fall et al. (2013), en el que reclutaron a 44.352 hombres diagnosticados de CP entre 2002 y 2006 utilizando datos del Registro Nacional de CP Sueco en combinación con información de exposición recopilada prospectivamente del Registro Nacional de Diabetes de Suecia. En este estudio concluyeron que el riesgo de desarrollar CP fue más elevado para los hombres sin diabetes mellitus que con diabetes mellitus, esta diferencia fue menos clara entre los hombres con CP metastásico o de alto riesgo, la mayor reducción de riesgo se observó en hombres con cáncer de bajo riesgo, diabetes mellitus de larga duración y en hombres que recibieron insulina o agentes hipoglucemiantes orales (Fall et al., 2013). Un metaanálisis realizado por Jayedi et al. (2018), concluyó que los hombres con

niveles elevados de glucosa en ayunas se asociaron con un menor riesgo de CP, exactamente una disminución del riesgo del 12% respecto a los hombres con niveles de glucemia normales. Además, el metaanálisis de dosis-respuesta indicó que un incremento de 10 mg/dl en el nivel de glucemia en ayunas se asoció de forma marginal e inversa con el riesgo de CP. Los análisis de subgrupos dieron una relación inversa significativa en estudios de cohortes, pero no en estudios de casos y controles, en los que se sugirió una relación positiva (Jayedi et al., 2018).

Respecto a la hemoglobina, hay un estudio realizado por Guo et al. (2019), que analizó este parámetro junto con la albúmina, los linfocitos y las plaquetas con la intención de desarrollar un nuevo índice de pronóstico para pacientes con CP metastásico después de la prostatectomía radical citorreductora. Una puntuación baja de estos parámetros mostró una asociación significativa con la progresión del tumor y pareció ser un factor de riesgo desfavorable para los subgrupos de pacientes con CP metastásico (Guo et al., 2019). La anemia relacionada con el cáncer es causada por la inflamación, el metabolismo del hierro, al mal estado nutricional debido principalmente a la caquexia por el cáncer y al estrés oxidativo en pacientes que presentan esta enfermedad (Okamoto et al., 2019).

Como otro estudio realizado en una cohorte de 3.102 hombres chinos, los casos que tenían CP presentaron valores más bajos de HDL. Se observó que los pacientes con un nivel bajo de HDL tenían un riesgo mayor, exactamente del 43.1%, de desarrollar CP de alto riesgo en comparación con los hombres con HDL normal. El resultado del análisis de regresión logística multivariable también mostró que después de ajustar por otras variables clínicas preoperatorias, el nivel bajo de HDL fue un predictor de enfermedad de alto riesgo (Zhao et al., 2017).

## CONCLUSIONES

No se ha encontrado ninguna asociación significativa entre la actividad PON1 y el CP con ninguno de los tres sustratos analizados (paraoxón, fenilacetato y dihidrocoumarina), así que según nuestro estudio no sería útil utilizar la actividad PON1 como un marcador para predecir la presencia o ausencia de cáncer, sin embargo, sí hemos encontrado asociación de algunas actividades enzimáticas con la agresividad del CP, así hemos visto una disminución de la actividad paraoxonasa y de la actividad paraoxonasa estimulada con NaCl cuando el CP es agresivo, que podría ser consecuencia de un aumento del estrés oxidativo. Aunque se requieren más estudios, la actividad paraoxonasa, podría ser una buena candidata a ser utilizada como marcador para predecir la agresividad del CP. En cambio el FRAS ha aumentado en el CP agresivo, podría deberse a un mecanismo de compensación para disminuir la oxidación que se produce en ese estadio de la enfermedad.

Al analizar la asociación entre la DM y la actividad PON1, se ha encontrado una asociación con la actividad arilesterasa y lactonasa, donde se ha visto un aumento de estas enzimas ante una adherencia baja a la DM, pudiendo ser un mecanismo de compensación para mantener el equilibrio redox ante una ingesta baja de antioxidantes. De la misma manera, podríamos decir que ante una adherencia alta a la DM, la actividad de las enzimas anteriormente mencionadas, se ve disminuida, pudiendo deberse a una mayor ingesta de antioxidantes que podrían ser suficientes para mantener el equilibrio redox y también podría producirse una inhibición de la síntesis hepática de PON1. En cambio al analizar DAQs con la actividad enzimática, no se ha obtenido ninguna asociación. Al no existir, bajo nuestro conocimiento, investigaciones que hayan estudiado esta asociación, se necesitarán más estudios para poder concluir si existe o no asociación entre DAQs y la actividad PON1 y poder reforzar los resultados obtenidos entre la asociación de la adherencia a la DM y la actividad PON1.

Cuando se ha estudiado la adherencia a la DM en los pacientes con CP y en los individuos sanos, no hemos encontrado ninguna asociación que pudiera predecir una protección de la dieta frente al CP ante una ingesta habitual de DM. Donde sí hemos obtenido una asociación, ha sido al estudiar la adherencia a la DM con la agresividad del CP, hemos encontrado que una buena ingesta de frutas, verduras y sofrito, se ha

correspondido con un CP menos agresivo. Podríamos concluir que una ingesta adecuada de estos alimentos podría disminuir la probabilidad de desarrollar un CP agresivo, aumentando la calidad y esperanza de vida, además, la mayoría de investigaciones existentes, anteriores a la nuestra, coinciden con nuestros resultados.

Al estudiar los nutrientes que forman parte de la DM de forma individual con respecto a la probabilidad de desarrollar CP, sólo hemos encontrado asociación entre dos nutrientes, los ácidos grasos poliinsaturados y la vitamina E con el CP. Los ácidos grasos poliinsaturados, están más elevados en los hombres con CP respecto a los hombres sanos, los pocos estudios que han investigado esta asociación han obtenido resultados opuestos a los nuestros por lo que se necesitarán más estudios que puedan evaluar esta asociación. En la asociación entre la vitamina E y el CP, hemos encontrado un aumento de esta vitamina en los hombres con CP. Respecto a esta asociación, sí hay más investigaciones que la hayan estudiado, aunque de forma distinta a la nuestra, pues han analizado la concentración de  $\gamma$ -tocoferol en sangre y nosotros hemos determinado la ingesta de vitamina E. No se puede llegar a ninguna conclusión, pues los resultados obtenidos en todas las investigaciones son opuestos. Parece que los suplementos de vitamina E tienen un efecto cancerígeno al aumentar las enzimas que bioactivan los procarcinógenos, generando mayor estrés oxidativo que aumenta la inflamación y daño al ADN. Respecto al estudio entre los nutrientes y la agresividad del CP, no hemos encontrado ninguna asociación.

En la determinación de los parámetros bioquímicos con respecto a los antioxidantes de la dieta y al CP, hemos encontrado algunas asociaciones significativas. Se ha encontrado un aumento de las LDL cuando DAQs ha sido bajo ya que al ingerir una baja concentración de antioxidantes, no se inhibiría la peroxidación lipídica aumentando la concentración plasmática de LDL, además, se ha visto en otro estudio, que el colesterol se redistribuye de forma distinta entre HDL y LDL con una suplementación de vitamina E. No hemos encontrado ninguna investigación que haya estudiado esta asociación. En los hombres con CP, se ha encontrado una disminución de la hemoglobina y el hematocrito y un aumento de glucosa, GOT, GPT y GGT, al igual que en estudios anteriores. También se ha encontrado una disminución de hemoglobina, hematocrito, VCM, HDL y GPT en los casos de CP agresivo, de los que sólo hay pocos estudios con el HDL, con resultados opuestos y de los demás parámetros, no hemos encontrado ninguno. Podríamos concluir que con los parámetros anteriormente

mencionados, se podría establecer una relación con el CP, pero no se podrían utilizar como marcadores para la detección precoz, pues todos los parámetros bioquímicos analizados para los hombres sanos o con CP, se encuentran dentro de los valores de referencia normales. Se podrían utilizar en el seguimiento de la enfermedad hacia estadios de mayor riesgo y agresividad. Aun así, hay pocos estudios que hayan analizado la asociación de estos parámetros con el inicio y progresión del CP, se necesitarían más investigaciones para establecerlos como marcadores de detección y evolución del CP.



## **BIBLIOGRAFÍA**

Abdel-Daim MM, Eissa IAM, Abdeen A, Abdel-Latif HMR, Ismail M, Dawood MAO, Hassan AM. Lycopene and resveratrol ameliorate zinc oxide nanoparticles-induced oxidative stress in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019 Jul; 69:44-50.

Abrams DI. An Integrative Approach to Prostate Cancer. *J Altern Complement Med*. 2018 Sep/Oct; 24 (9-10):872-880.

Adjakly M, Ngollo M, Dagdemir A, Judes G, Pajon A, Karsli-Ceppioglu S et al. Prostate cancer: The main risk and protective factors-Epigenetic modifications. *Ann Endocrinol*. 2015; 76:25-41.

Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN.). Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet*. 1993; 52:598-608.

Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*. 1984; 105:121-126.

Agalliu I, Kirsh VA, Kreiger N, et al. Oxidative balance score and risk of prostate cancer: results from a case-cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2011; 35:353-361.

Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res*. 2004; 24: 2783-2840.

Ahmed Amar SA, Eryilmaz R, Demir H, Aykan S, Demir C. Determination of oxidative stress levels and some antioxidant enzyme activities in prostate cancer. *Aging Male*. 2019; 22(3):198-206.

Akinloye O, Adaramoye O, Kareem O. Changes in antioxidant status and lipid peroxidation in Nigerian patients with prostate carcinoma. *Pol Arch Med Wewn*. 2009; 119(9):526-532.

Alavanja MC, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, et al. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health*. 2005; 31(S/1):39-45.

Alexander DD, Bassett, JK, Weed DL, Barrett EC, Watson H, Harris W. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LC $\omega$ -3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutrition and Cancer*. 2015; 67(4): 543–554.

Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al.; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015 Mar 14; 385 (9972):977-1010.

Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013; 63:800–809.

American Society of Clinical Oncology (ASCO). (Visitado 22/01/2020). Disponible en: <https://www.asco.org/>.

Amin M, Jeyaganth S, Fahmy N, et al. Dietary habits and prostate cancer detection: a case-control study. *Can Urol Assoc J*. 2008; 2:510–515.

Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, Adami HO, Engholm G, Englund A, Nyren O. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 385-389.

Antunes HP, Teixo R, Carvalho JA, Eliseu M, Marques I, Mamede A, Neves R, Oliveira R, Tavares-da-Silva E, Parada B, Abrantes AM, Figueiredo A, Botelho MF. Diabetes mellitus and prostate cancer metabolism: Is there a relationship? *Arch Ital Urol Androl.* 2018 Sep 30; 90(3):184-190.

Antwi SO, Steck SE, Su LJ, Hebert JR, Zhang H, Craft NE, Arab L. Carotenoid intake and adipose tissue carotenoid levels in relation to prostate cancer aggressiveness among African-American and European-American men in the North Carolina-Louisiana prostate cancer project (PCaP). *The Prostate.* 2016; 76(12): 1053–1066.

Arablou T, Aryaeian N, Djalali M, Shahram F, Rasouli L. Association between dietary intake of some antioxidant micronutrients with some inflammatory and antioxidant markers in active Rheumatoid Arthritis patients. *Int J Vitam Nutr Res.* 2019; Apr. 1:1-8.

Aronson WJ, Kobayashi N, Barnard RJ, Henning S, Huang M, Jardack PM et al. Phase II prospective randomized trial of a low-fat diet with fish oil supplementation in men undergoing radical prostatectomy. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 2062–2071.

Arsova-Sarafinovska Z, Eken A, Matevska N, et al. Increased oxidative/nitrosative stress and decreased antioxidant enzyme activities in prostate cancer. *Clin Biochem.* 2009; 42(12):1228-1235.

Asare GA, Andam SE, Asare-Anane H, Ammanquah S, Anang-Quartey Y, Afriyie DK, & Musah I. Lipid associated antioxidants: arylesterase and paraoxonase-1 in benign prostatic hyperplasia treatment-naïve patients. *Prostate international.* 2017; 6(1): 36–40.

Aso Y, Akaza H, Koiso K, Kumamoto Y, Kawai T, Origasa S, Hosaka M, Yamanaka H, Shimazaki J, Fuse H, et al. Phase I study of flutamide, a nonsteroidal antiandrogen, in patients with prostatic cancer. *Hinyokika Kyo*. 1993 Apr; 39(4):381-389.

Asociación Española Contra el Cáncer. (Visitado el 10/02/2020). Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-prostata/PSA>.

Aucoin M, Cooley K, Knee C, Fritz H, Balneaves LG, Breau R, et al. Fish-Derived Omega-3 Fatty Acids and Prostate Cancer: A Systematic Review. *Integrative cancer therapies*. 2016; 16(1): 32-62.

Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. Legume intake and the risk of cancer: A multisite case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 2009; 20:1605-1615.

Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, Hayek T, Presser D, Fuhrman B. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr*. 2000 May; 71(5):1062-76.

Ax E, Garmo H, Grundmark B, Bill-Axelsson A, Holmberg L, Becker W, Zethelius B, Cederholm T, Sjögren P. Dietary patterns and prostate cancer risk: report from the population based ULSAM cohort study of swedish men. *Nutr Cancer*. 2014; 66(1):77-87.

Ayala A, Muñoz MF, & Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014; 2014: 360438.

Aydin A, Arsova-Sarafinovska Z, Sayal A, Eken A, Erdem O, Erten K, Ozgök Y, Dimovski A. Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Biochem.* 2006 Feb; 39(2):176-179.

Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition.* 2011; 14:2274-2284.

Baci D, Gallazzi M, Cascini C, Tramacere M, De Stefano D, Bruno A, et al. Downregulation of Pro-Inflammatory and Pro-Angiogenic Pathways in Prostate Cancer Cells by a Polyphenol-Rich Extract from Olive Mill Wastewater. *International journal of molecular sciences.* 2019; 20(2): 307.

Ballon-Landa E, Parsons JK. Nutrition, physical activity, and lifestyle factors in prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol.* 2018 Jan; 28(1):55-61.

Bassett JK, Severi G, Hodge AM, MacInnis RJ, Gibson RA, Hopper JL, et al. Plasma phospholipid fatty acids, dietary fatty acids and prostate cancer risk. *Int J Cancer.* 2013; 133:1882–1891.

Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, Zhang R, Yang X, Schmitt D, et al. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *JAMA.* 2008; 299(11): 1265-1276.

Battisti V, Maders LD, Bagatini MD, Reetz LG, Chiesa J, Battisti IE, et al. Oxidative stress and antioxidant status in prostate cancer patients: relation to Gleason score, treatment and bone metastasis. *Biomed Pharmacother.* 2011 Oct; 65(7):516-524.

Batty GD, Kivimaki M, Clarke R, Davey Smith G, Shipley MJ. Modifiable risk factors for prostate cancer mortality in London: forty years of follow-up in the Whitehall study. *Cancer Causes Control*. 2011; 22:311–318.

Barnard RJ, Aronson WJ, Tymchuk CN, Ngo TH. Prostate cancer: another aspect of the insulin-resistance syndrome? *Obes Rev*. 2002; 3:303-308.

Bauer SR, Richman EL, Sosa E, Weinberg V, Song X, Witte JS, et al. Antioxidant and Vitamin E Transport Genes and Risk of High-Grade Prostate Cancer and Prostate Cancer Recurrence. *The Prostate*. 2013; 73(16): 1786-1795.

Begcevic I, Simundic AM, Nikolac N, Dobrijevic S, Rajkovic MG, Tesija-Kuna A. Can cranberry extract and vitamin C + Zn supplements affect the in vivo activity of paraoxonase 1, antioxidant potential, and lipid status? *Clin. Lab*. 2013; 59:1053-1060.

Beilby J, Ambrosini GL, Rossi E, de Klerk NH, Musk AW. Serum levels of folate, lycopene, beta-carotene, retinol and vitamin E and prostate cancer risk. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(10):1235-1238.

Bendich A, D'Apolito P, Gabriel E, Machlin LJ. Interaction of dietary vitamin C and vitamin E on guinea pig immune responses to mitogens. *J Nutr*. 1984 Sep; 114(9):1588-1593.

Benetou V, Trichopoulo A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffeta P, et al. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer* 2008; 99:191-195.

Benli E, Bayrak A, Cirakoglu A, Bayrak T, Noyan T. Comparison of serum acetyl hydrolase (PAF-AH) and paraoxonase 1 (PON1) values between prostate cancer patients and a control group. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017 Nov; 33(11):572-577.

Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: The FRAP assay. *Anal. Biochem.* 1996; 239: 70-76.

Berquin IM, Edwards IJ, Kridel SJ, Chen YQ. Polyunsaturated fatty acid metabolism in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30:295-309.

Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2018 Oct; 7(5): 543-549.

Bhattacharyya T. y col Relationship of Paraoxonase 1 (PON1) Gene Polymorphisms and Functional Activity With Systemic Oxidative Stress and Cardiovascular Risk. *JAMA.* 2008; (11): 299.

Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:728539.

Biri H, Oztürk HS, Kaçmaz M, Karaca K, Tokuçoğlu H, Durak I. Activities of DNA turnover and free radical metabolizing enzymes in cancerous human prostate tissue. *Cancer Invest.* 1999; 17(5):314-319.

Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85:1483-1492.

Blum S, Aviram M, Ben-Amotz A, Levy Y. Effect of a Mediterranean meal on postprandial carotenoids, paraoxonase activity and C-reactive protein levels. *Ann Nutr Metab.* 2006; 50(1):20-4.

Boesch-Saadatmandi C, Egert S, Schrader C, Coumoul X, Barouki R, Muller MJ, et al. Effect of quercetin on paraoxonase 1 activity- Studies in cultured cells, mice and humans. *J Physiol Pharmacol.* 2010; 61:99-105.

Bonaccio M, Iacoviello L, de Gaetano G, Moli-Sani Investigators. The Mediterranean diet: the reasons for a success. *Thrombosis Research.* 2012; 129:401-404.

Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2004; 47:1071-1078.

Bosire C, Stampfer MJ, Subar AF, et al. Index-based dietary patterns and the risk of prostate cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol.* 2013; 177:504-513.

Bostwick DG, Alexander EE, Singh R, et al. Antioxidant enzyme expression and reactive oxygen species damage in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer. *Cancer.* 2000; 89(1):123-134.

Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Aug 7; 105(15):1132-1141.

Brasky TM, Till C, White E, Neuhaus ML, Song X, Goodman P, et al. Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *American journal of epidemiology.* 2011; 173(12): 1429-1439.

Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *Eur J Cancer.* 2010; 46:3040-3052.

Browne D, McGuinness B, Woodside JV, McKay GJ. Vitamin E and Alzheimer's disease: what do we know so far? *Clin Interv Aging*. 2019 Jul 18 ;14:1303-1317.

Buckland G, Agudo A, Travier N, Huerta JM, Cirera L, Tormo MJ, et al. Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Br J Nutr*. 2011; 106:1581-1591.

Bull CJ, Bonilla C, Holly JM, Perks CM, Davies N, Haycock P, et al. PRACTICAL consortium (2016). Blood lipids and prostate cancer: a Mendelian randomization analysis. *Cancer medicine*. 2016; 5(6): 1125-1136.

Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, Kattan MW, Lin DW. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 May 6; 67(3):245-253.

Campá J, Mar-Barrutia G, Extramiana J, Arróspide A, Mar J. Advanced prostate cancer survival in Spain according to the Gleason score, age and stage. *Actas Urol Esp*. 2016 Oct; 40(8):499-506.

Canales A, Sánchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme? *Med Clin (Barc)*. 2003 Oct 25; 121(14):537-48. Review.

Cancer.net. (Visitado 23/02/2019). Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/stages-and-grades>.

Cancer.org. (Visitado 22/01/2020). Disponible en: [www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/tratamiento/terapia-hormonal.html](http://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/tratamiento/terapia-hormonal.html).

Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Apr; 4(4):486-501.

Carayol M, Grosclaude P, & Delpierre C. Prospective studies of dietary alpha-linolenic acid intake and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Causes & Control*. 2010; 21(3): 347-355.

Castelló A, Boldo E, Amiano P, et al. Mediterranean dietary pattern is associated with low risk of aggressive prostate cancer: MCC-Spain Study. *J Urol*. 2018; 199:430-437.

Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 2018 Mar;102(2):199-214.

Ceylan GG, Ceylan C, Gülmemmedov B, Tonyalı Ş, Odabaş O, Gözalan A, et al. Polymorphisms of eNOS, catalase, and myeloperoxidase genes in prostate cancer in Turkish men: preliminary results. *Genet Mol Res*. 2016 Aug 19; 15(3).

Chaiswing L, Zhong W, & Oberley TD. Increasing discordant antioxidant protein levels and enzymatic activities contribute to increasing redox imbalance observed during human prostate cancer progression. *Free radical biology & medicine*. 2014; 67: 342-352.

Chandrasekaran B, Dahiya NR, Tyagi A, Kolluru V, Saran U, Baby BV, States JC, Haddad AQ, Ankem MK, Damodaran C. Chronic exposure to cadmium induces a malignant transformation of benign prostate epithelial cells. *Oncogenesis*. 2020 Feb 17; 9(2):23.

Chang ET, Hedelin M, Adami H, Gronberg H, Balter KA. Alcohol drinking and risk of localized versus advanced and sporadic versus familial prostate cancer in Sweden. *Cancer Causes Control*. 2005; 16:275-284.

Chao C, Haque R, Van Den Eeden SK, Caan BJ, Poon K-T, Quinn VP. Red wine consumption and risk of prostate cancer: The California men's health study. *Int J Cancer*. 2010; 126:171-179.

Chen L, Lu W, Fang L, Xiong H, Wu X, Zhang M, et al. Association between L55M polymorphism in Paraoxonase 1 and cancer risk: a meta-analysis based on 21 studies. *OncoTargets and therapy*. 2016; 9: 1151-1158.

Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, Qi M, Wang X, Zhang X. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med. Baltim*. 2015; 94:e1260.

Cheng TY, Barnett MJ, Kristal AR., Ambrosone CB, King IB, Thornquist MD, et al. Genetic variation in myeloperoxidase modifies the association of serum  $\alpha$ -tocopherol with aggressive prostate cancer among current smokers. *The Journal of nutrition*. 2011; 141(9): 1731-1737.

Chhabra G, Singh CK, Ndiaye MA, Fedorowicz S, Molot A, Ahmad N. Prostate cancer chemoprevention by natural agents: Clinical evidence and potential implications. *Cancer Lett*. 2018 May 28; 422:9-18.

Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie*. 2017 Jan; 132:19-27.

Chiurazzi M, Di Maro M, Cozzolino M, Colantuoni A. Mitochondrial Dynamics and Microglia as New Targets in Metabolism Regulation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(10):E3450.

Choi JY, Neuhouser ML, Barnett M, Hudson M, Kristal AR, Thornquist M, et al. Polymorphisms in oxidative stress-related genes are not associated with prostate cancer risk in heavy smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jun; 16(6):1115-1120.

Chua ME, Sio MC, Sorongon MC, Dy JS: Relationship of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids with risk of prostate cancer development: a meta-analysis of prospective studies and review of literature. *Prostate Cancer.* 2012; 2012:826254.

Chua ME, Sio MC, Sorongon MC, Morales ML Jr: The relevance of serum levels of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: A meta-analysis. *Can Urol Assoc J.* 2013; 7:E333-E343.

Claret Mata, Mary Lares, Pablo Hernández. Enzyme paraoxonase 1 and Modulation of Oxidative Stress. Departamento de Nutrición del Hospital “Dr. Rafael Medina Jiménez”. Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Escuela de Nutrición y Dietética de la Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela. 2012.

Coker AL, Sanderson M, Zheng W, Fadden MK. Diabetes mellitus and prostate cancer risk among older men: population-based case-control study. *Br J Cancer.* 2004; 90:2171-2175.

Costa LG, Giordano G, Furlong CE. Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: the hunt goes on. *Biochem Pharmacol.* 2011 Feb 1; 81(3):337-344.

Costea T, Nagy P, Ganea C, Szöllősi J, Mocanu MM. Molecular Mechanisms and Bioavailability of Polyphenols in Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 1; 20 (5): 1062.

Costello LC, Franklin RB. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Archives of biochemistry and biophysics.* 2016; 611: 100-112.

Coyle KM, Maxwell S, Thomas ML, Marcato P. Profiling of the transcriptional response to all-trans retinoic acid in breast cancer cells reveals RARE-independent mechanisms of gene expression. *Sci Rep.* 2017 Nov 30; 7(1):16684.

Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, et al. National Prostate Cancer Registry 2010 in Spain. *Actas Urológicas Españolas (English Edition).* 2013 Jan; 37: 12-19.

Crawford ED, Black L, Eaddy M, Kruep EJ. A retrospective analysis illustrating the substantial clinical and economic burden of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010; 13:162-167.

Crawford A, Fassett RG, Geraghty DP, Kunde DA, Ball MJ, Robertson IK, Coombes JS. Relationships between single nucleotide polymorphisms of antioxidant enzymes and disease. *Gene.* 2012 Jun 15; 501(2):89-103.

Crispo A, Talamini R, Gallus S, Negri E, Gallo A, Bosetti C, et al. Alcohol and the risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2004; 64:717-22.

Cui, Z, Liu D, Liu C, & Liu G. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine.* 2017; 96(5): 5944.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 1998; 280(11):969-974.

Da Silveira RA, Hermes CL, Almeida TC, Bochi GV, De Bona KS, et al. Ischemia-modified albumin and inflammatory biomarkers in patients with prostate cancer. *Clin Lab*. 2014; 60(10):1703-1708

De La Iglesia R., Mansego ML, Sánchez-Muniz FJ, Zulet MA, Martínez JA. Arylesterase activity is associated with antioxidant intake and paraoxonase-1 (PON1) gene methylation in metabolic syndrome patients following an energy restricted diet. *EXCLI journal*. 2014; 13: 416-426.

De Nunzio C, Freedland SJ, Miano R, Trucchi A, Cantiani A, et al. Metabolic syndrome is associated with high grade Gleason score when prostate cancer is diagnosed on biopsy. *Prostate*. 2011 Oct 1; 71(14):1492-1498.

De Stefani E, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Aune D, Acosta G, et al. Dietary patterns and risk of advanced prostate cancer: A principal component analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 2010; 21:1009-1016.

Di Maso M, Talamini R, Bosetti C, Montella M, Zucchetto A, Libra M et al. Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices. *Ann Oncol*. 2013; 24:3107-3112.

Di Sebastiano KM, Bell KE, Mitchell AS, Quadrilatero J, Dubin JA, Mourtzakis M. Glucose metabolism during the acute prostate cancer treatment trajectory: The influence of age and obesity. *Clin Nutr*. 2018 Feb; 37(1):195-203.

Dias SJ, Li K, Rimando AM, Dhar S, Mizuno CS, et al. Trimethoxy-resveratrol and piceatannol administered orally suppress and inhibit tumor formation and growth in prostate cancer xenografts. *Prostate*. 2013; 73:1135-1146.

Dickerman B, Mucci L. Metabolic Factors and Prostate Cancer Risk. *Clin Chem*. 2019 Jan; 65(1):42-44.

Ding G, Liu F, Shen B, Feng C, Xu J, Ding Q. The association between polymorphisms in prooxidant or antioxidant enzymes (myeloperoxidase, SOD2, and CAT) and genes and prostate cancer risk in the Chinese population of Han nationality. *Clin Genitourin Cancer*. 2012 Dec; 10(4):251-255.

División de Prevención y Control del Cáncer, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (Visitado el 22/04/2020).

Disponible en: [https://www.cdc.gov/spanish/cancer/prostate/basic\\_info/what-is-prostate-cancer.htm](https://www.cdc.gov/spanish/cancer/prostate/basic_info/what-is-prostate-cancer.htm).

Doat S, Marous M, Rebillard X, Trétarre B, Lamy PJ, Soares P, Delbos O, Thuret R, Segui B, Cénéé S, Menegaux F. Prostatitis, other genitourinary infections and prostate cancer risk: Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs? Results from the EPICAP study. *Int J Cancer*. 2018 Oct 1; 143(7):1644-1651.

Dobbs RW, Malhotra NR, Greenwald DT, Wang AY, Prins GS, Abern MR. Estrogens and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019 May; 22(2):185-194.

Doğru-Abbasoğlu S, Aykaç-Toker G, Koçak T, Unlüer E, Uysal M. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxides in the plasma of patients with benign prostatic hyperplasia or prostate cancer are not predictive. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1999; 125(7):402-404.

Dolejsova O, Kucera R, Fuchsova R, Topolcan O, Svobodova H, Hes O, Eret V, Pecen L, Hora M. The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6-A Study on 320 Patients After Radical Prostatectomy. *Technol Cancer Res Treat*. 2018 Jan 1; 17:1533033818787377.

Dong Z, Wang H, Xu M, et al. Intermittent hormone therapy versus continuous hormone therapy for locally advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Aging Male*. 2015; 18:233-237.

Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem*. 2000; 275: 33435-33442.

Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer*. 1996; 32A (1):30-8. Review.

Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214-227.

Efesoy O, Apa D, Tek M, et al. The effect of testosterone treatment on prostate histology and apoptosis in men with late-onset hypogonadism. *Aging Male*. 2016; 19:79-84.

Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, & Koca S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC cancer*. 2007; 7: 48.

Ellidag HY, Aydin O, Eren E, Yilmaz N, Ergin M. Decreased HDL-dependent paraoxonase and arylesterase enzyme activity may indicate a worse prognosis in multiple myeloma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(22):9847-9851.

Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 2005; 112:2078–2080.

Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol.* 2018 Jan; 31(S1):S47-63.

Erdrich S, Bishop KS., Karunasinghe N, Han DY., & Ferguson LR. A pilot study to investigate if New Zealand men with prostate cancer benefit from a Mediterranean-style diet. *PeerJ.* 2015; 3:1080.

Eroglu M, Yilmaz N, Yalcinkaya S, Ay N, Aydin O, Sezer C. Enhanced HDL-cholesterol-associated anti-oxidant PON-1 activity in prostate cancer patients. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013 Jul; 29 (7):368-373.

Esfahani A, Wong JMW, Mirrahimi A, et al. The application of the glycemic index and glycemic load in weight loss: a review of the clinical evidence. *IUMB Life.* 2011; 63:7-13.

Estrada-Carrasco CE, Flores-Terrazas JE, Floriano-Sánchez E, Castro-Marín M, López-Silvestre JL, et al. Regulación de enzimas antioxidantes como marcadores tumorales de la próstata. *Rev Mex Urol.* 2010; 70(3):157-163.

Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al.; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann intern Med.* 2006; 145:1-11.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368:1279-1290.

Etheridge T, Liou JI, Downs TM, Abel EJ, Jarrard DF, Richards KA. The Impact of Agent Orange Exposure on Prostate Cancer Outcomes. *J Urol.* 2019 Apr; 201(4):742-750.

Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004; 13:340–345.

Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA.* 1995; 273:1605-1609.

Fall K, Garmo H, Gudbjörnsdottir S, Stattin P, Zethelius B. Diabetes mellitus and prostate cancer risk; a nationwide case-control study within PCBaSe Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Jun; 22 (6):1102-1109.

Fang DH, Fan CH, Ji Q, Qi BX, Li J, Wang L. Differential effects of paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms on cancer risk: evidence from 25 published studies. *Mol Biol Rep.* 2012 Jun; 39 (6):6801-6809.

Farhangi MA, Keshavarz SA, Eshraghian M, Ostadrahimi A, Saboor-Yaraghi AA. Vitamin A supplementation, serum lipids, liver enzymes and C-reactive protein concentrations in obese women of reproductive age. *Ann Clin Biochem.* 2013 Jan; 50 (Pt 1):25-30.

Farwell WR, D'Avolio LW, Scranton RE, Lawler EV, Gaziano JM. Statins and prostate cancer diagnosis and grade in a veterans population. *Journal of the National Cancer Institute.* 2011; 103 (11):885-892.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15; 144(8):1941-1953.

Ferre N, Camps J, Fernandez-Ballart J, Arija V, Murphy MM, et al. Longitudinal changes in serum paraoxonase-1 activity throughout normal pregnancy. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006; 44:880-882.

Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Pallotta G. Lipid peroxidation in hemodialysis patients: Effect of vitamin C supplementation. *Clin. Biochem.* 2008; 41:381-386.

Ferrís-I-Tortajada J, Berbel-Tornero O, García-I-Castell J, López-Andreu JA, Sobrino-Najul, E., & Ortega-García, JA. Factores de riesgo ambientales no dietéticos en el cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas*. 2011; 35(5): 289-295.

Ferrís-I-Tortajada J, Berbel-Tornero O, García-I-Castell J, Ortega-García JA; López-Andreu JA. Factores dietéticos asociados al cáncer de próstata. Beneficios de la dieta mediterránea. *Actas Urol Esp*. 2012; 36:239-245.

Ferrís-I-Tortajada J, García-I-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-García JA. Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas*. 2011; 35(5): 282-288.

Fesinmeyer MD, Gulati D, Zeliadt S, Weiss N, Kristal AR, Etzioni R. Effect of population trends in body mass index on prostate cancer incidence and mortality in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:808-15.

Fielding JM, Rowley KG, Cooper P, et al. Increases in plasma lycopene concentration after consumption of tomatoes cooked with olive oil. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005; 14:131-136.

Figiel S, Pinault M, Domingo I, Guimaraes C, Guibon R, Besson P, et al. Fatty acid profile in peri-prostatic adipose tissue and prostate cancer aggressiveness in African-Caribbean and Caucasian patients. *Eur J Cancer*. 2018 Mar; 91:107-115.

Floriano-Sánchez E, Cárdenas-Rodríguez N, Castro-Marín M, Flores-Terraza J, Torres-Salazar J. Expresión génica de Mn-superóxido dismutasa (Mn-SOD) en tejidos con cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna. *Rev Mex Urol*. 2010; 70 (2):84-91.

Floriano-Sánchez E, Castro-Marín M, Cárdenas-Rodríguez N. Marcadores moleculares relacionados con cáncer de próstata: 3-nitrotirosina y expresión génica y protéica de la Mn-superóxido dismutasa (Mn-SOD). *Archivos Españoles de Urología*. Noviembre 2009; 62 (9): 702-711.

Fonseca J, Moradi F, Maddalena LA, Ferreira-Tollstadius B, Selim S, & Stuart JA. Resveratrol integrates metabolic and growth effects in PC3 prostate cancer cells- involvement of prolyl hydroxylase and hypoxia inducible factor-1. *Oncology letters*. 2018; 17(1): 697-705.

Fournier G, Valei A, Mangin P, Cussenot O. Prostate cancer. *Epidemiology. Risk factors. Pathology Ann Urol*. 2004; 38:187-206.

Frei, Balz. "Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage." *The American journal of clinical nutrition*. 1991; 54.6: 1113S-1118S.

Fundación Dieta Mediterránea. (Visitado 13/02/2020).

Disponible en: <https://dietamediterranea.com>.

Fung TT, Hu FB, McCullough ML, Newby PK, Willett WC, Holmes MD. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr.* 2006; 136: 466-472.

Ghaffari T, Nouri M, Saei AA, Rashidi MR. Aldehyde and xanthine oxidase activities in tissues of streptozotocin-induced diabetic rats: effects of vitamin E and selenium supplementation. *Biol Trace Elem Res.* 2012 Jun; 147(1-3):217-25.

Gaidukov L, Rosenblat M, Aviram M, et al. The 192R/Q polymorphs of serum paraoxonase PON1 differ in HDL binding, lipolactonase stimulation, and cholesterol efflux. *J Lipid Res.* 2006; 47(11):2492-2502.

Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks FM, Hennekens CH, Stampfer MJ. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: Results of a prospective analysis. *Cancer Res.* 1999; 59(6):1225-1230.

Gào X, Zhang Y, Burwinkel B, Xuan Y, Holleczeck B, Brenner H, & Schöttker B. The associations of DNA methylation alterations in oxidative stress-related genes with cancer incidence and mortality outcomes: a population-based cohort study. *Clinical epigenetics.* 2019; 11(1):14.

Gathirua-Mwangi WG, Zhang J. Dietary factors and risk for advanced prostate cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2014; 23:96-109.

Geldmacher-Von Mallinckrodt M, Diepgen TL. The human serum paraoxonase polymorphism and specificity. *Toxicol Environ Chem.* 1988; 18: 79-196.

Gevariya N, Besançon M, Robitaille K, Picard V, Diabaté L, Alesawi A, Julien P, Fradet Y, Bergeron A, Fradet V. Omega-3 fatty acids decrease prostate cancer

progression associated with an anti-tumor immune response in eugonadal and castrated mice. *Prostate*. 2019 Jan; 79(1):9-20.

Ghaed MA, Jahanshahi F, Maleki F. The First Report of Triple Advanced Synchronous Cancer: Bladder Transitional Cell Carcinoma and Clinically Silent Adenocarcinoma of Prostate and Colon. *Int Med Case Rep J*. 2019 Dec 2; 12:373-377.

Gharipour M, Sadeghi M, Behmanesh M, Salehi M, Nezafati P, Gharpour A. Selenium Homeostasis and Clustering of Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review. *Acta Biomed*. 2017 Oct 23; 88(3):263-270.

Gill JK, Franke AA, Steven Morris J, Cooney RV, Wilkens LR, Le Marchand L, Goodman MT, Henderson BE, Kolonel LN. Association of selenium, tocopherols, carotenoids, retinol, and 15-isoprostane F(2t) in serum or urine with prostate cancer risk: The multiethnic cohort. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(7):1161-1171.

Giri VN, Beebe-Dimmer JL. Familial prostate cancer. *Semin Oncol*. 2016 Oct; 43(5):560-565.

Gong Z, Neuhaus ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:1977-1983.

Goodman GE, Schaffer S, Omenn GS, Chen C, King I. The association between lung and prostate cancer risk, and serum micronutrients: Results and lessons learned from beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12(6):518-526.

Granados S, Quiles JL, Gil A, Ramirez-Tortosa MC. Dietary lipids and cancer. *Nutr Hos*. 2006; 21:42-52, 44-54.

Grosman H, Fabre B, Lopez M, et al. Complex relationship between sex hormones, insulin resistance and leptin in men with and without prostatic disease. *Aging Male*. 2016; 19:40-45.

Grozescu T, Popa F. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *Journal of medicine and life*. 2017; 10(1): 5-12.

Gu Z, Suburu J, Chen H, Chen YQ: Mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prostate cancer prevention. *Biomed Res Int*. 2013; 824563.

Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de cáncer de próstata. Guías de práctica clínica en el SNS. 29-31. (Visitado 14/05/2018). Disponible en: [http://www.iacs.es/wp-content/uploads/2018/01/GPC\\_431\\_Ca\\_Prostata\\_ICs\\_compl-1.pdf](http://www.iacs.es/wp-content/uploads/2018/01/GPC_431_Ca_Prostata_ICs_compl-1.pdf).

Guo Y, Shi D, Zhang J, Mao S, Wang L, Zhang W, et al. The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score is a Novel Significant Prognostic Factor for Patients with Metastatic Prostate Cancer Undergoing Cytoreductive Radical Prostatectomy. *Journal of Cancer*. 2019. 10(1): 81-91.

Gutiérrez-González E, Castelló A, Fernández-Navarro P, Castaño-Vinyals G, Llorca J, Salas D, et al. Dietary Zinc and Risk of Prostate Cancer in Spain: MCC-Spain Study. *Nutrients*. 2018; 11(1): 18.

Hada M, Mondul AM, Weinstein SJ, Albanes D. Serum Retinol and Risk of Overall and Site-Specific Cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study. *Am J Epidemiol*. 2019 Oct 15. pii: kwz226.

Haidar A, Yassin A, Saad F, et al. Effects of androgen deprivation on glycaemic control and on cardiovascular biochemical risk factors in men with advanced prostate cancer with diabetes. *Aging Male*. 2007; 10: 189-196.

Halpern JA, Oromendia C, Shoag JE, Mittal S, Cosiano MF, Ballman KV, Vickers AJ, Hu JC. Use of Digital Rectal Examination as an Adjunct to Prostate Specific Antigen in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. *J Urol*. 2018 Apr; 199(4):947-953.

Harano M, Kano M, Hida T, Fujisawa Y, Kano M. Examination of the change in plasma concentration of OH-flutamide in low-dose flutamide (250 mg/day) monotherapy for prostate cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004 Mar; 31(3):377-380.

Hardin J, Cheng I, Witte JS. Impact of consumption of vegetable, fruit, grain, and high glycemic index foods on aggressive prostate cancer risk. *Nutr Cancer*. 2011; 63:860-872.

Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, Megeed R, Dvir H, et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2004; 11: 412-419.

Härkönen PL, Mäkelä SI. Role of estrogens in development of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 Nov; 92(4): 297-305.

Harrington JM, Schwenke DC, Epstein DR, Bailey DE Jr. Androgen-deprivation therapy and metabolic syndrome in men with prostate cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2014 Jan 1; 41(1): 21-29.

Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, Haapakoski J, Malila N, Rautalahti M, Ripatti S, Mäenpää H, Teerenhovi L, Koss L, Virolainen M, Edwards BK. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Mar 18; 90(6): 440-446.

Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, Morris JS, Comstock GW. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(24): 2018-2023.

Herlemann A, Horst D, D'Anastasi M, Kretschmer A, Stief CG, Gratzke C. [Primary prostatic sarcoma - a rare malignancy]. *Urologe A.* 2017 Jul; 56(7): 857-860.

Hernández Á, Castañer O, Elosua R, Pintó X, Estruch R, Salas-Salvadó J, et al. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2017 Feb 14; 135(7): 633-643.

Hernández BY, Park SY, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Relationship of body mass, height, and weight gain to prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 2413-21.

Hodge AM, English DR, McCredie MR, et al. Foods, nutrients and prostate cancer. *Cancer Causes Control.* 2004; 15:11-20.

Holzapel NP, Holzapel BM, Champ S, Feldthusen J, Clements J, Hutmacher DW. The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical evidence. *Int J Mol Sci.* 2013; 14:14620-14646.

Hsing AW, Gao YT, Chua S Jr., Deng J, Stanczyk FZ. Insulin resistance and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:67–71.

Hu J, Feng F, Zhu S, Sun L, Li G, et al. Catalase C-262T polymorphism and risk of prostate cancer: evidence from meta-analysis. *Gene.* 2015 Mar 10; 558(2):265-270.

Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:542-547.

Huang HY, Alberg AJ, Norkus EP, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(4): 335-344.

Huang GL, Kang CH, Lee WC, Chiang PH. Comparisons of cancer detection rate and complications between transrectal and transperineal prostate biopsy approaches - a single center preliminary study. *BMC Urol.* 2019 Oct 28; 19(1):101.

Hughes-Fulford M, Li CF, Boonyaratanakornkit J, Sayyah S. Arachidonic acid activates phosphatidylinositol 3-kinase signaling and induces gene expression in prostate cancer. *Cancer Res.* 2006; 66:1427-1433.

Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet.* 1993; 3: 73-76.

Hurwitz LM, Yeboah ED, Biritwum RB, et al. Overall and abdominal obesity and prostate cancer risk in a West African population: An analysis of the Ghana Prostate Study [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Int J Cancer.* 2020; 10.1002/ijc.33026.

Inaba M, Otani Y, Nishimura K, Takaha N, Okuyama A, et al. Marked hyperglycemia after androgen-deprivation therapy for prostate cancer and usefulness of pioglitazone for its treatment. *Metabolism.* 2005 Jan; 54(1):55-59.

Instituto Europeo de la Alimentación Mediterránea, 2017. (Visitado el 13/02/2020).

Disponible en: <https://www.google.es/#q=instituto+alimentacion+mediterranea>.

Ip C, Hall SJ. Hormonal Implications in the Development and Treatment of Prostate Cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007; 36:421-434.

Itsiopoulos C, Hodge A, Kaimakamis M. Can th Estudio ERSPC (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer). Can the Mediterranean diet prevent prostate cancer?. *Mol Nutr Food Res*. 2009; 53:227-239.

Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease?. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:1-2.

Jain G, Hislop GT, Howe GR, Burch JD, Ghadirian P. Alcohol and other beverage use and prostate cancer risk among Canadian men. *Int J Cancer*. 1998; 78: 707-711.

Jamnagerwalla J, Howard LE, Allott EH, Vidal AC, Moreira DM, Castro-Santamaria R, et al. Serum cholesterol and risk of high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2017; 21(2): 252-259.

Jarvik GP, Tsai NT, McKinstry LA, Wani R, Brophy VH, Richter RJ, et al. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Aug 1; 22(8):1329-1333.

Jayedi A, Djafarian K, Rezagholizadeh F, Mirzababaei A, Hajimohammadi M, Shab-Bidar S. Fasting blood glucose and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of dose-response. *Diabetes Metab*. 2018 Sep; 44(4):320-327.

Jędroszka D, Orzechowska M, Hamouz R, Górniak K, Bednarek AK. Markers of epithelial-to-mesenchymal transition reflect tumor biology according to patient age and Gleason score in prostate cancer. *PloS one*. 2017; 12(12): e0188842.

John EM, Stern MC, Sinha R, Koo J. Meat consumption, cooking practices, meat mutagens, and risk of prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2011; 63:525-537.

Johnson MK. Improved assay of neurotoxic esterase for screening organophosphates for delayed neurotoxicity potential. *Arch Toxicol*. 1977 Jun 18; 37(2):113-115.

Joshi R. Transrectal Ultrasound Guided Prostatic Biopsy and its Complications: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020 Jan; 58(221):44-47.

Junge W, Klees H. Arylesterase. En: Bergmeyer HU, Bergmeyer J, Graßi M (eds), *Methods of Enzymatic Analysis*, Verlag Chemie, Weinheim. 1984; IV: 8-14.

Kaaks R, Stattin P. Obesity, endogenous hormone metabolism, and prostate cancer risk: A cunundrum of “highs” and “lows”. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2010; 3:259-62.

Takehi E, Kotani K, Nakamura T, Takeshima T, Kajii E. Non-diabetic Glucose levels and Cancer Mortality: A Literature Review. *Curr Diabetes Rev*. 2018; 14(5):434-445.

Kaliora AC, Dedoussis GV, Schmidt H. Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2006 Jul; 187(1):1-17.

Kane-Diallo A, Srour B, Sellem L, Deschasaux M, Latino-Martel P, Hercberg S, et al. Association between a pro plant-based dietary score and cancer risk in the prospective NutriNet-santé cohort. *Int J Cancer*. 2018 Nov 1; 143(9):2168-2176.

Karlin NJ, Amin SB, Verona PM, Kosiorek HE, Cook CB. Co-existing prostate cancer and diabetes mellitus: implications for patient outcomes and care. *Endocr Pract.* 2017 Jul; 23(7):816-821.

Karppi J, Kurl S, Laukkanen JA, Kauhanen J. Serum beta-carotene in relation to risk of prostate cancer: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor study. *Nutr Cancer.* 2012; 64(3):361-367.

Kasper JS, Liu Y, Giovannucci E. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer.* 2009; 124:1398-1403.

Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15:2056-2062.

Karunasinghe N, Han DY, Goudie M, Zhu S, Bishop K, Wang A, et al. Prostate disease risk factors among a New Zealand cohort. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2012; 5(6):339-351.

Kaya E, Ozgok Y, Zor M, Eken A, Bedir S, et al. Oxidative stress parameters in patients with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and asymptomatic inflammatory prostatitis: A prospective controlled study. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Oct; 26(7):1095-1099.

Keaney, J. F. J. "Antioxidant protection of low-density lipoprotein and its role in the prevention of atherosclerotic vascular disease." *Natural antioxidants in human health and disease.* 1994: 303-351.

Keating NL, Liu PH, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Androgen-deprivation therapy and diabetes control among diabetic men with prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 65(4):816-824.

Kelsey L, Katoch P, Johnson KE, Batra SK, Mehta PP. Retinoids Regulate the Formation and Degradation of Gap Junctions in Androgen-Responsive Human Prostate Cancer Cells. *PLoS ONE.* 2012; 7(4): e32846.

Kenfield SA, DuPre N, Richman EL, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci EL. Mediterranean diet and prostate cancer risk and mortality in the Health Professionals Follow-up Study. *Eur Urol.* 2014; 65:887-894.

Ketata S, Ketata H, Fakhfakh H, Sahnoun A, Bahloul A, Boudawara T, Mhiri MN. Pure primary neuroendocrine tumor of the prostate: a rare entity. *Clin Genitourin Cancer.* 2006 Jun; 5(1):82-4.

Key TJ, Appleby PN, Allen NE, Travis RC, Roddam AW, Jenab M, et al. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(3):672-681.

Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Albanes D, Alberg AJ, Barricarte A, et al. Endogenous Hormones Nutritional Biomarkers Prostate Cancer Collaborative Group. Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies. *The American journal of clinical nutrition.* 2015; 102(5): 1142-1157.

Keys AB. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Ed: Harvard University Press. 1980.

Kim JH, Kim J. Index-based dietary patterns and the risk of prostate cancer. *Clin Nutr Res*. 2017; 6:229-246.

Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *Int J Urol*. 2018 Jun; 25(6):524-531.

Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Freedman ND, Huxley R, Mok Y, et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *J Clin Oncol*. 2011; 29:1592-1598.

Kleemola P, Freese R, Jauhiainen M, Pahlman R, Alfthan G, Mutanen M. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis*. 2002 Feb; 160(2):425-32.

Kolberg M, Pedersen S, Bastani NE, et al. Tomato paste alters NF- $\kappa$ B and cancer-related mRNA expression in prostate cancer cells, xenografts, and xenograft microenvironment. *Nutr Cancer*. 2015; 67:305-315.

Kolluru V, Tyagi A, Chandrasekaran B, Damodaran C. Profiling of differentially expressed genes in cadmium-induced prostate carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019 Jul 15; 375:57-63.

Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9:795-804.

Kontturi M, Sotaniemi E. Effect of oestrogen on liver function of prostatic cancer patients. *Br Med J*. 1969 Oct 25; 4(5677): 204-205.

Kotani K. y col. Paraoxonase-1 Gene Q192R Polymorphism and Reactive Oxygen Metabolites. *The Journal of International Medical Research*. 2012; 40: 1513-1518.

Kotrikadze N, Alibegashvili M, Zibzibadze M, et al. Activity and content of antioxidant enzymes in prostate tumors. *Exp Oncol*. 2008; 30(3):244-247.

Kral M, Rosinska V, Student V, Grepl M, Hrabec M, Bouchal J. Genetic determinants of prostate cancer: A review. *Biomedical Papers*. 2011; 155(1): 3-10.

Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Baseline Selenium Status and Effects of Selenium and Vitamin E Supplementation on Prostate Cancer Risk. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2014; 106(3): djt456.

Krstev S, Knutsson A. Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis. *J Cancer Prev*. 2019 Jun; 24(2):91-111.

Kruk J, Aboul-Enein HY. Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Carcinogenesis: Implications of Oxidative Stress on the Progression and Development of Several Cancer Types. *Mini Rev Med Chem*. 2017; 17(11): 904-919.

Kucukdurmaz F, Efe E, Çelik A, Dagli H, Kılinc M, Resim S. Evaluation of serum prolidase activity and oxidative stress markers in men with BPH and prostate cancer. *BMC urology*. 2017; 17(1): 116.

Kuliš T, Zekulić T, Alduk AM, Lušić M, Bulimbašić S, Ferenčak V, Mokos I, Hudolin T, Kaštelan Ž. Targeted prostate biopsy using a cognitive fusion of multiparametric magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound in patients with previously negative systematic biopsies and non-suspicious digital rectal exam. *Croat Med J*. 2020 Feb 29; 61(1):49-54.

Kunutsor SK, Apekey TA, Hemelrijck MV, et al. Gamma glutamyltransferase, alanine aminotransferase and risk of cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2014; 136:1162–1170.

Kunutsor SK, Laukkanen JA. Gamma-glutamyltransferase and risk of prostate cancer: Findings from the KIHHD prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2017 Feb 15; 140(4): 818-824.

Kuo CL, La Du BN: Calcium binding by human and rabbit serum paraoxonases. Structural stability and enzymatic activity. *Drug Metab*. 1998; 26: 653-660.

Kwon EY, Cho YY, Do GM, Kim HJ, Jeon SM, Park YB, Lee MK, Min TS, Choi MS. Actions of ferulic acid and vitamin E on prevention of hypercholesterolemia and atherogenic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Med Food*. 2009 Oct; 12(5):996-1003.

La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet*. 1988; 43(3): 227-229.

Labbé DP, Zadra G, Ebot EM, Mucci LA, Kantoff PW, Loda M, Brown M. Role of diet in prostate cancer: the epigenetic link. *Oncogene*. 2015 Sep 3; 34(36): 4683-4691.

Lall RK, Syed DN, Adhami VM, Khan MI, Mukhtar H. Dietary polyphenols in prevention and treatment of prostate cancer. *International journal of molecular sciences*. 2015; 16(2): 3350-3376.

Lang R, Rolny V, Leinenbach A, Karl J, Swiatek-de Lange M, Kobold U, Schrader M, Krause H, Mueller M, Vogeser M. Investigation on core-fucosylated prostate-specific antigen as a refined biomarker for differentiation of benign prostate hyperplasia and

prostate cancer of different aggressiveness. *Tumour Biol.* 2019 Mar; 41(3):1010428319827223.

Larrañaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sánchez MJ, Pastor-Barriuso R; Prostate Cancer Working Group. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Ann Oncol.* 2010 May; 21 Suppl 3: iii83-89.

Lavalette C, Trétarre B, Rebillard X, Lamy PJ, Cénéé S, Menegaux F. Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. *Oncotarget.* 2018; 9(77):34.485-34.494.

Layne TM, Graubard BI, Ma X, Mayne ST, Albanes D. Prostate cancer risk factors in black and white men in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 Mar; 22(1):91-100.

Ledesma MC, et al. Selenium and vitamin E for prostate cancer: post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) status. *Mol Med* 2011; 17:134-43.

Lee CT, Rowley K, Jenkins AJ, O'Dea K, Itsiopoulos C, Stoney RM, Su Q, Giles GG, Best JD. Paraoxonase activity in Greek migrants and Anglo-Celtic persons in the Melbourne Collaborative Cohort Study: relationship to dietary markers. *Eur J Nutr.* 2005 Jun; 44(4):223-230.

Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, Ludwig H. Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer.* 1994 May 15; 73(10): 2535-2542.

Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, Woudt SH, Siersema PD, Jenab M, Jansen EH, et al. Biomarkers of oxidative stress and risk of developing colorectal cancer: a cohort-nested case-control study in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2012 Apr 1; 175(7): 653-663.

Li C, Imai M, Matsuura T, Hasegawa S, Yamasaki M, Takahashi N. Inhibitory Effects of Retinol Are Greater than Retinoic Acid on the Growth and Adhesion of Human Refractory Cancer Cells. *Biol Pharm Bull.* 2016; 39(4): 636-640.

Lin PH, Aronson W, Freedland SJ. Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence. *BMC Med.* 2015; 13:3.

Lixandru D, Mohora M, Coman A, Stoian I, van Gils C, Aerts P, Manuel-Y-Keenoy B. Diet and paraoxonase 1 enzymatic activity in diabetic foot patients from Romania and Belgium: favorable association of high flavonoid dietary intake with arylesterase activity. *Ann Nutr Metab.* 2010; 56(4): 294-301.

López-Guarnido O. Influencia de la exposición crónica a plaguicidas sobre diversos marcadores bioquímicos (esterasas y enzimas antioxidantes) en trabajadores de invernadero de la costa oriental de Andalucía. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 2005.

López-Guarnido O, Alvarez-Cubero MJ, Saiz M, Lozano D, Rodrigo L, Pascual M, Cózar JM, Rivas A. Mediterranean diet adherence and prostate cancer risk. *Nutr Hosp* 2014; 31: 1012-1019.

López-Guarnido O, Urquiza-Salvat N, Saiz M, Lozano-Paniagua D, Rodrigo L, Pascual-Geler M, et al. Bioactive compounds of the Mediterranean diet and prostate cancer. *Aging Male.* 2018 Dec; 21(4): 251-260.

López JD, Abud M, López C, Silva J, Pérez R, et al. Antioxidant power and cellular damage in prostate cancer. *Arch. Esp. Urol.* 2008; 61: 563-569.

López-Santiago, N. La biometría hemática. *Acta pediátrica de México.* 2016; 37(4): 246-249.

Lokeshwar BL, Schwartz GG, Selzer MG, et al. Inhibition of prostate cancer metastasis in vivo: a comparison of 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) and EB1089. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8: 241-248.

Lotan TL, Gupta NS, Wang W, Toubaji A, Haffner MC, Chaux A, Hicks JL, Meeker AK, Bieberich CJ, De Marzo AM, Epstein JI, Netto GJ. ERG gene rearrangements are common in prostatic small cell carcinomas. *Mod Pathol.* 2011 Jun; 24(6):820-8.

Lou-Bonafonte JM, Gabás-Rivera C, Navarro MA, Osada J. PON1 and Mediterranean Diet. *Nutrients.* 2015 May 27; 7(6):4068-92.

Lozano-Paniagua D. Evaluación de la toxicidad de plaguicidas mediante biomarcadores enzimáticos y moleculares. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 2017.

Macinnis RJ, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Body size and composition and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12:1417-21.

Mahmoud AM, Al-Alem U, Dabbous F, Ali MM, Batai K, et al. Zinc Intake and Risk of Prostate Cancer: Case-Control Study and Meta-Analysis. *PloS one.* 2016; 11(11): e0165956.

Mahmoudi MJ, Saboor-Yaraghi AA, Zabetian-Targhi F, Siassi F, Zarnani AH, Eshraghian MR, et al. Vitamin A Decreases Cytotoxicity of Oxidized Low-Density Lipoprotein in Patients with Atherosclerosis. *Immunol Invest.* 2016; 45(1): 52-62.

Major JM, Yu K, Weinstein SJ, Berndt SI, Hyland PL, Yeager M, et al. Genetic Variants Reflecting Higher Vitamin E Status in Men Are Associated with Reduced Risk of Prostate Cancer. *The Journal of Nutrition*. 2014; 144(5): 729-733.

Malik SS, Batool R, Masood N, Yasmin A. Risk factors for prostate cancer: A multifactorial case-control study. *Curr Probl Cancer*. 2018 May - Jun; 42(3): 337-343.

Marchesani M, Hakkarainen A, Tuomainen TP, Kaikkonen J, Pukkala E, Uimari P, Seppälä E, et al. New paraoxonase 1 polymorphism I102V and the risk of prostate cancer in Finnish men. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jun 4; 95(11): 812-818.

Marrone MT, Selvin E, Barber JR, Platz EA, Joshi CE. Hyperglycemia, Classified with Multiple Biomarkers Simultaneously in Men without Diabetes, and Risk of Fatal Prostate Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2019 Feb; 12(2): 103-112.

Martínez-Martínez D, Soto A, Gil-Araujo B, Gallego B, Chiloeches A, Lasa M. Resveratrol promotes apoptosis through the induction of dual specificity phosphatase 1 and sensitizes prostate cancer cells to cisplatin. *Food Chem Toxicol*. 2019 Feb; 124: 273-279.

Masko EM, Allott EH, Freedland SJ. The Relationship Between Nutrition and Prostate Cancer: Is More Always Better?. *Eur Urology*. 2013; 63: 810-820.

Mataix J. Tabla de composición de alimentos. Ed: eug, 5 th edición, 2009.

May, James M., Zhi-chao Qu, and Jason D. Morrow. "Interaction of Ascorbate and-Tocopherol in Resealed Human Erythrocyte Ghosts TRANSMEMBRANE ELECTRON TRANSFER AND PROTECTION FROM LIPID PEROXIDATION." *Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271.18 : 10577-10582.

McEwan L, McBean R, Yaxley J, Wong D. Unexpected significant findings non-related to prostate cancer identified using combined prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/CT and diagnostic CT scan in primary staging for prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2019 Jun; 63(3):318-323.

Mehdad A, McBride E, Monteiro Grillo I, et al. Nutritional status and eating pattern in prostate cancer patients. *Nutr Hosp.* 2010; 25: 422-427.

Meng H, Shen Y, Shen J, Zhou F, Shen S, Das UN. Effect of n-3 and n-6 unsaturated fatty acids on prostate cancer (PC-3) and prostate epithelial (RWPE-1) cells in vitro. *Lipids Health Dis* 2013; 29:12-160.

Messina AE, Hambridge TL, Mackerras DEM. Change in Australian Vitamin A Intakes over Time. *Curr Dev Nutr.* 2019 Jul 12; 3(9):nzz081.

Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University, Corvallis. January 2015. (Visitado 21/03/2020).

Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas>.

Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med.* 1990 Jun 14; 322(24):1689-1692.

Miyata Y, Shida Y, Hakariya T, Sakai H. Anti-Cancer Effects of Green Tea Polyphenols Against Prostate Cancer. *Molecules (Basel, Switzerland).* 2019; 24(1): 193.

Mohiti-Asli M, Zaghari M. Does dietary vitamin E or C decrease egg yolk cholesterol?. *Biol Trace Elem Res.* 2010 Dec; 138(1-3): 60-68.

Moldovan L, Moldovan NI. Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochemistry and Cell Biology*. 2004; 122(4):395-412.

Möller E, Galeone C, Andersson TM, Bellocco R, Adami HO, Andren 5, et al. Mediterranean Diet Score and prostate cancer risk in a Swedish populationbased case-control study. *J Nutr Sci* 2013; 2:e15.

Mondul AM, Clipp SL, Helzlsouer KJ, Platz EA. Association between plasma total cholesterol concentration and incident prostate cancer in the CLUE II cohort. *Cancer Causes Control*. 2010; 21: 61-68.

Mondul, A. M., Weinstein, S. J., & Albanes, D. Vitamins, metabolomics, and prostate cancer. *World journal of urology*. 2016; 35(6): 883-893.

Mondul AM, Weinstein SJ, Virtamo J, Albanes D. Serum total and HDL cholesterol and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*. 2011; 22: 1545-1552.

Moon H, Ruelcke JE, Choi E, Sharpe LJ, Nassar ZD, Bielefeldt-Ohmann H, Parat MO, Shah A, Francois M, Inder KL, Brown AJ, Russell PJ, Parton RG, Hill MM. Diet-induced hypercholesterolemia promotes androgen-independent prostate cancer metastasis via IQGAP1 and caveolin-1. *Oncotarget*. 2015 Apr 10; 6(10):7438-7453.

Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L, Cuadrado C. *Tablas de composición de alimentos*. Ed. Pirámide, Madrid. 2011:13.

Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, et al. International expert consensus conference on testosterone deficiency and its treatment held in Prague, Czech Republic. *Aging Male*. 2015; 18:205-206.

Morgia G, Castelli T, Privitera S, et al. Association between dietary phytoestrogens intakes and prostate cancer risk in Sicily. *Aging Male*. 2017; 17:1-7.

Moss, JW, Ramji DP. Nutraceutical therapies for atherosclerosis. *Nature reviews. Cardiology*. 2016; 13(9), 513-532.

Motta S, Letellier C, Ropert M, Motta C, Thiébaud JJ. Protecting effect of vitamin E supplementation on submaximal exercise-induced oxidative stress in sedentary dogs as assessed by erythrocyte membrane fluidity and paraoxonase-1 activity. *Vet J*. 2009 Sep; 181(3):288-95.

Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol*. 1991; 30: 133-140.

Mukherjee G, Banerjee D, Bhattacharya DK, Chatterjee GC. Effect of retinoic acid on adenosine diphosphate and collagen-induced alterations in enzymes of GSH-linked antioxidant defence system of human blood platelets in vitro. *Indian J Exp Biol*. 1990 Jun; 28(6): 550-552.

Muller DC, Severi G, Baglietto L, et al. Dietary patterns and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18: 3126-3129.

Murtola TJ, Sälli SM, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A. Blood glucose, glucose balance, and disease-specific survival after prostate cancer diagnosis in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019 Jan 24. 22(3): 453-460.

Murtola TJ, Vihervuori VJ, Lahtela J, Talala K, Taari K, Tammela TL, Auvinen A. Fasting blood glucose, glycaemic control and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Br J Cancer*. 2018 May; 118(9): 1248-1254.

Nakai Y, Nonomura N. Inflammation and prostate carcinogenesis. *Int J Urol*. 2013 Feb;20(2):150-60.

National Cancer Institute. National Institute of Health Department of Health and Human Services. (2005). Cancer Facts. Estudio del Selenio y la Vitamina E para Prevenir el Cáncer (SELECT). (Visitado 25/02/2019).

Disponible en:

<http://www.emory.edu/KomenEd/PDF/Spanish/Estudio%20del%20Selenio%20y%20la%20Vitamina%20E%20para%20Prevenir%20el%20C%C3%A1ncer.pdf>.

Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med*. 2016 Dec; 4(24): 481. Review.

Neuhouser ML, Barnett MJ, Kristal AR, Ambrosone CB, King IB, Thornquist M, Goodman GG. Dietary supplement use and prostate cancer risk in the Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Aug; 18(8):2202-2206.

Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS.. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *European urology*. 2007; 54(6): 1379-1384.

Noll C, Hamelet J, Matulewicz E, Paul JL, Delabar JM, Janel N. Effects of red wine polyphenolic compounds on paraoxonase-1 and lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in hyperhomocysteinemic mice. *J Nutr Biochem.* 2009; 20: 586-596.

Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Craft NE. Serum micronutrients and prostate cancer in Japanese Americans in Hawaii. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6(7):487-491.

Nordin Fredrikson G, Hedblad B, Berglund G, Nilsson J. Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction? *J Intern Med.* 2003 Apr; 253(4):425-9.

Norrish AE, Jackson RT, Sharpe SJ, et al. Men who consume vegetable oils rich in monounsaturated fat: their dietary patterns and risk of prostate cancer (New Zealand). *Cancer Causes Control.* 2000; 11: 609-615.

Nus M, Sánchez-Muniz FJ, Sánchez-Montero JM. Arilesterasa. Aspectos metodológicos y funcionales de una enzima clave en la enfermedad cardiovascular. Parte I. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia.* 2008; 74: 5-28.

Oberley TD. Oxidative Damage and Cancer. *AJP.* 2002; 160: 403-408.

Okamoto T, Hatakeyama S, Narita S, Takahashi M, Sakurai T, Kawamura S, et al. Impact of nutritional status on the prognosis of patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *World J Urol.* 2019 Sep; 37(9): 1827-1835.

Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The journal of physiological sciences : JPS.* 2017; 68(1): 19-31.

Osses DF, Roobol MJ, Schoots IG. Prediction Medicine: Biomarkers, Risk Calculators and Magnetic Resonance Imaging as Risk Stratification Tools in Prostate Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 2; 20(7):1637.

Outzen M, Tjønneland A, Christensen J, Olsen A. Fish consumption and prostate cancer risk and mortality in a Danish cohort study. *Eur J Cancer Prev.* 2018 Jul; 27 (4): 355-360.

Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Spiegelhaider B, Bartsch H. Olive oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol.* 2000; 1:107-12.

Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Spiegelhalder B, Bartsch H: The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer.* 2000; 36:1235-1247.

Ozten N, Vega K, Liehr J, Huang X, Horton L, Cavalieri EL, Rogan EG, Bosland MC. Role of Estrogen in Androgen-Induced Prostate Carcinogenesis in NBL Rats. *Horm Cancer.* 2019 Jun; 10(2-3):77-88.

Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature.* 1979 Apr 19; 278(5706):737-738.

Palozza P, Catalano A, Zaccardi M. Association Between High Intake of Lycopene-rich Foods and Reduced Risk of Cancer. In: Cho WCS, ed. Springer Netherlands. 2013; 141-167.

Pan X, Huang L, Li M, Mo D, Liang Y, Liu Z, Huang Z, Huang L, Liu J, Zhu B. The Association between PON1 (Q192R and L55M) Gene Polymorphisms and Risk of

Cancer: A Meta-Analysis Based on 43 Studies. *Biomed Res Int.* 2019 Jul 28; 2019:5897505.

Panagiotopoulos AA, Kalyvianaki K, Castanas E, Kampa M. Eicosanoids in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2018 Sep; 37(2-3): 237-243.

Pardo LA, Beane Freeman LE, Lerro CC, Andreotti G, Hofmann JN, Parks CG, Sandler DP, Lubin JH, Blair A, Koutros S. Pesticide exposure and risk of aggressive prostate cancer among private pesticide applicators. *Environ Health.* 2020 Mar 5; 19(1):30.

Parent ME, Richard H, Rousseau MC, Trudeau K. Vitamin C Intake and Risk of Prostate Cancer: The Montreal PROtEuS Study. *Frontiers in physiology.* 2018; 9: 1218.

Park SH, Eber MR, Shiozawa Y. Models of Prostate Cancer Bone Metastasis. *Methods Mol Biol.* 2019; 1914:295-308.

Pascual-Geler M, Urquiza-Salvat N, Cozar JM, et al. The influence of nutritional factors on prostate cancer incidence and aggressiveness. *Aging Male.* 2017; 20: 1-9.

Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2012; 539426.

Peh HY, Tan WS, Liao W, Wong WS. Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacol Ther.* 2016 Jun; 162: 152-69.

Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, et al. Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World J Urol.* 2017; 35: 867-874.

Pelser C, Mondul AM, Hollenbeck AR, Park Y. Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2013; 22(4): 697-707.

Pelton K, Freeman MR, Solomon KR. Cholesterol and prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2012 Dec; 12(6): 751-759. Review.

Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones.* 2016 Jul;48(3):228-238. Review.

Pérez-Cornago A, Key TJ, Allen NE, Fensom GK, Bradbury KE, et al. Prospective investigation of risk factors for prostate cancer in the UK Biobank cohort study. *British journal of cáncer.* 2017; 117(10): 1562-1571.

Pilié PG, Johnson AM, Hanson KL, Dayno ME, Kapron AL, et al. Germline genetic variants in men with prostate cancer and one or more additional cancers. *Cancer.* 2019; 123(20): 3925-3932.

Plata Bello A, Concepcion Masip T. Prostate cancer epidemiology. *Arch Esp Urol.* 2014 Jun; 67 (5):373-82. Review. English, Spanish.

Platz EA, Clinton SK, Giovannucci E. Association between plasma cholesterol and prostate cancer in the PSA era. *Int J Cancer.* 2008; 123: 1693-1698.

Pluncecic Gligoroska J, Gontarev S, Dejanova B, Todorovska L, et al. Red Blood Cell Variables in Children and Adolescents regarding the Age and Sex. *Iranian journal of public health.* 2019; 48(4): 704-712.

Pohl E, Tomlinson CWE. Classical pathways of gene regulation by retinoids. *Methods Enzymol.* 2020; 637:151-173.

Pratt DS, Kaplan MM. Primary care: Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000; 342 (17): 1266-1271.

Protein Data Bank, (visitado 10/02/20).

Disponible en:

[http://www.rcsb.org/pdb/navbsearch.do?newSearch=yes  
&isAuthorSearch=no&radioset=All&inputQuickSearch=1v04](http://www.rcsb.org/pdb/navbsearch.do?newSearch=yes&isAuthorSearch=no&radioset=All&inputQuickSearch=1v04).

Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med.* 2000 Jan 1; 28(1): 141-164. Review.

Psaltopoulou T, Kostis RI, Haidopoulos D, Dimopoulos M, Panagiotakos DB. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13.800 patients and 23.340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis.* 2011; 10:127.

Quinn J, Zeleny T, Rajaratnam V, Ghiurluc DL, Bencko V. Debate: the per rectal/digital rectal examination exam in the emergency department, still best practice? *Int J Emerg Med.* 2018 Mar 27; 11(1):20.

Rahal AK, Badgett RG, Hoffman RM. Screening Coverage Needed to Reduce Mortality from Prostate Cancer: A Living Systematic Review. *PloS one.* 2016; 11(4): e0153417.

Rantala M. y col. Dietary Modifications and Gene Polymorphisms Alter Serum Paraoxonase Activity in Healthy Women. *The Journal of Nutrition.* 2002; 132:3012-3017.

Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019 Apr; 10(2): 63-89.

Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol.* 2017 Jan; 27(1):3-10.

Rebbeck TR. Prostate Cancer Disparities by Race and Ethnicity: From Nucleotide to Neighborhood. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Sep 4; 8(9).

Reddy MN, Verma S. Lesions of the Seminal Vesicles and their MRI Characteristics. *J Clin Imaging Sci.* 2014 Oct 31; 4:61.

Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2007 Nov; 3(11):856-863.

Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública, Consejería de Salud, Junta de Andalucía. (Visitado 12/12/2019).

Disponible en: [http://cancergranada.org/es/estadisticas\\_incidencia.cfm](http://cancergranada.org/es/estadisticas_incidencia.cfm)

Revista de Endocrinología y Nutrición. Bases genéticas de la variación en los niveles plasmáticos de HDL-colesterol. 2008; 16 (1): 32-41.

Rhee H, Vela I, Chung E. Metabolic Syndrome and Prostate Cancer: a Review of Complex Interplay Amongst Various Endocrine Factors in the Pathophysiology and Progression of Prostate Cancer. *Horm Cancer.* 2016 Apr; 7(2):75-83.

Rinaldi de Alvarenga JF, Tran C, Hurtado-Barroso S, et al. Home cooking and ingredient synergism improve lycopene isomer production in Sofrito. *Food Res Int.* 2017; 99: 851-861.

Risbridger GP, Bianco JJ, Ellem SJ, McPherson SJ. Oestrogens and prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2003 Jun; 10(2):187-191.

Rivas A, Romero A, Mariscal-Arcas M, Monteagudo C, López G, Lorenzo M<sup>a</sup>L, et al. Association between dietary antioxidant quality score (DAQS) and bone mineral density in Spanish women. *Nutr Hosp.* 2012; 27 (6): 1886-1893.

Rivera-Izquierdo M, Martínez-Ruiz V, Castillo-Ruiz EM, Manzaneda-Navío M, Pérez-Gómez B, Jiménez-Moleón JJ. Shift Work and Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4):1345.

Rock W, Rosenblat M, Borochoy-Neori H, Volkova N, Judeinstein S, et al. Effects of date (*Phoenix dactylifera* L., Medjool or Hallawi Variety) consumption by healthy subjects on serum glucose and lipid levels and on serum oxidative status: a pilot study. *J Agric Food Chem.* 2009 Sep 9; 57(17): 8010-8017.

Rodríguez C, Patel AV, Mondul AM, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol.* 2005; 161:147-152.

Rodríguez-Rodríguez R, Jiménez-Altayó F, Alsina L, et al. Mediterranean tomato-based sofrito protects against vascular alterations in obese Zucker rats by preserving NO bioavailability. *Mol Nutr Food Res.* 2017; 61(9).

Rodríguez-Sánchez L, Fernández-Navarro P, López-Abente G, Nuñez O, Fernández de Larrea-Baz N, et al. Different spatial pattern of municipal prostate cancer mortality in younger men in Spain. *PloS one*. 2019; 14(1): e0210980.

Rogovskii VS, Popov SV, Sturov NV, Shimanovskii NL. The Possibility of Preventive and Therapeutic Use of Green Tea Catechins in Prostate Cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019 Apr 4.

Rothwell JA, Knaze V, Zamora-Ros R. Polyphenols: dietary assessment and role in the prevention of cancers. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Nov; 20(6): 512-521.

Rowles JL, Ranard KM, Smith JW, An R, Erdman JW. Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017; 20:361–377.

Russo GI, Campisi D, Di Mauro M, Regis F, Reale G, Marranzano, et al. Dietary Consumption of Phenolic Acids and Prostate Cancer: A Case-Control Study in Sicily, Southern Italy. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2017; 22(12): 2159.

Russo GI, Di Mauro M, Regis F, et al. Association between dietary phytoestrogens intakes and prostate cancer risk in Sicily. *Aging Male*. 2017; 17: 1-7.

Russo GI, Solinas T, Urzì D, Privitera S, Campisi D, Cocci A, et al. Adherence to Mediterranean diet and prostate cancer risk in Sicily: population-based case-control study. *Int J Impot Res*. 2019 Jul; 31(4): 269-275.

Sae-Teaw M, Johns J, Johns NP, Subongkot S. Serum melatonin levels and antioxidant capacities after consumption of pineapple, orange, or banana by healthy male volunteers. *J Pineal Res*. 2013 Aug; 55(1): 58-64.

Sager M. Selenium in agriculture, food, and nutrition. *Pure Appl. Chem.* 2006; 78: 111-133.

Samaratunga H, Delahunt B, Yaxley J, Srigley JR, Egevad L: From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. *Scand J Urol* 2016; 50:325-329.

Samra ZQ, Pervaiz S, Shaheen S, Dar N, Athar MA. Determination of oxygen derived free radicals producer (xanthine oxidase) and scavenger (paraoxonase1) enzymes and lipid parameters in different cancer patients. *Clin Lab.* 2011; 57 (9-10): 741-747.

Sarandöl E, Taş S, Dirican M, Serdar Z. Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Cell Biochem Funct.* 2005 Jan-Feb; 23(1):1-8.

Sayehmiri K, Azami M, Mohammadi Y, Soleymani A, Tardeh Z. The association between Selenium and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP.* 2018; 19(6): 1431-1437.

Shang HM, Zhou HZ, Yang JY, Li R, Song H, Wu HX. In vitro and in vivo antioxidant activities of inulin. *PLoS One.* 2018 Feb 2; 13(2): e0192273.

Shen H, Li M, Wang B, Lai IK, Robertson LW, Ludewig G. Dietary antioxidants (selenium and N-acetylcysteine) modulate paraoxonase 1 (PON1) in PCB 126-exposed rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2014 May; 21(10): 6384-6399.

Schenk JM, Riboli E, Chatterjee N, Leitzmann MF, Ahn J, et al. Serum Retinol and Prostate Cancer Risk: a Nested Case-Control Study in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009; 18(4): 1227-1231.

Schmidt JA, Allen NE, Almquist M, Franceschi S, Rinaldi S, Tipper SJ et al. Insulin-like growth factor-I and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23: 976-985.

Schneider L, Su LJ, Arab L, Bensen JT, Farnan L, Fontham ETH, et al. Dietary patterns based on the Mediterranean diet and DASH diet are inversely associated with high aggressive prostate cancer in PCaP. *Ann Epidemiol*. 2019 Jan; 29: 16-22.e1.

Schnoeller TJ, Jentzsch F, Schrader AJ, Steinestel J. Influence of serum cholesterol level and statin treatment on prostate cancer aggressiveness. *Oncotarget*. 2017; 8(29): 47110-47120.

Schuurman AG, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. A prospective cohort study on consumption of alcoholic beverages in relation to prostate cancer incidence (The Netherlands). *Cancer Causes Control*. 1999; 10: 597-605.

Schrauzer GN. Selenium and cancer: a review. *Bioinorg Chem*. 1976; 5:275-281.

Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt PA. Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2000; 151:541-9.

Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2014; 135: 1884-1897.

Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017; 9.

Sergi D, Boulestin H, Campbell FM, Williams LM. The Role of Dietary Advanced Glycation End Products (AGEs) in Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. 2020 Apr 4: e1900934.

Shafique K, McLoone P, Qureshi K, Leung H, Hart C, Morrison DS. Cholesterol and the risk of grade-specific prostate cancer incidence: evidence from two large prospective cohort studies with up to 37 years' follow up. *BMC Cancer*. 2012; 12:25.

Shao YH, Albertsen PC, Shih W, Roberts CB, Lu-Yao GL. The impact of PSA testing frequency on prostate cancer incidence and treatment in older men. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2011; 14(4): 332-339.

She ZG, Chen HZ, Yan Y, Li H, Liu DP. The human paraoxonase gene cluster as a target in the treatment of atherosclerosis. *Antioxidants & redox signaling*. 2012; 16(6): 597-632.

Shinkawa T, Ohfuji T, Osada Y, Ishisawa N. Adverse effects during endocrine therapy for prostatic carcinoma with a high dose of estrogen. *Urol Int*. 1985; 40(2): 103-106.

Silva JF, Mattos IE, Luz LL, Carmo CN, Aydos RD. Exposure to pesticides and prostate cancer: systematic review of the literature. *Rev Environ Health*. 2016 Sep 1; 31(3):311-327.

Skouteris VM, Crawford ED, Mouraviev V, Arangua P, Metsinis MP, Skouteris M, Zacharopoulos G, Stone NN. Transrectal Ultrasound-guided Versus Transperineal Mapping Prostate Biopsy: Complication Comparison. *Rev Urol.* 2018; 20(1):19-25

Sociedad Americana Contra el Cáncer. (Visitado 12/02/2020).

Disponible en: <http://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/acerca/estadisticas-clave.html>. (Fecha de último cambio o revisión: 09/01/2019).

Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1189-1196.

Spencer L, Mann C, Metcalfe M, Webb M, Pollard C, Spencer D, et al. The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential. *Eur J Cancer.* 2009; 45:2077-2086.

Sritharan J, Demers PA, Harris SA, et al. Natural resource-based industries and prostate cancer risk in Northeastern Ontario: a case-control study. *Occup Environ Med.* 2016; 73(8):506-511.

Sritharan J, Demers PA, Harris SA, et al. Occupation and risk of prostate cancer in Canadian men: A case-control study across eight Canadian provinces. *Cancer Epidemiol.* 2017; 48:96-103.

Sritharan J, MacLeod JS, McLeod CB, Peter A, Demers PA. Prostate cancer risk by occupation in the Occupational Disease Surveillance System (ODSS) in Ontario, Canada. Risque de cancer de la prostate par profession dans le Système de surveillance des maladies professionnelles de l'Ontario, Canada. *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2019; 39(5):178-186.

Srivastava A, Peyser A, Gruschow S, Harneja N, Jiskrova K, Tewari AK. Estrategias quirúrgicas para fomentar una temprana recuperación de la continencia después de prostatectomía radical robótica. *Archivos Españoles de Urología*. 2012; 65(5): 529-541.

Stevens VL, Rodriguez C, Talbot JT, Pavluck AL, Thun MJ, Calle EE. Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms and prostate cancer in the CPS-II Nutrition Cohort. *Prostate*. 2008 Sep 1; 68(12): 1336-1340.

Steck SE, Omofuma OO, Su LJ, Maise AA, Woloszynska-Read A, Johnson CS, et al. Calcium, magnesium, and whole milk intakes and high-aggressive prostate cancer in the North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP). *Am J Clin Nutr*. 2018 May 1; 107(5): 799-807.

Stocks T, Lukanova A, Rinaldi S, Biessy C, Dossus L, Lindahl B, et al. Insulin resistance is inversely related to prostate cancer: a prospective study in Northern Sweden. *Int J Cancer*. 2007; 120:2678-2686.

Streicher J, Meyerson BL, Karivedu V, Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. *Ther Adv Urol*. 2019 Aug 28; 11:1756287219870074.

Strickler HD, Wylie-Rosett J, Rohan T, Hoover DR, Smoller S, Burk RD, et al. The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technol Ther*. 2001; 3:263-274.

Sutcliffe S, Giovannucci E, Leitzmann MF, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Platz EA. A prospective cohort study of red wine consumption and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2007; 120: 1529-1535.

Suzuki Y, Kondo Y, Himeno S, Nemoto K, Akimoto M, Imura N. Role of antioxidant systems in human androgen-independent prostate cancer cells. *Prostate*. 2000; 43(2):144-149.

Sweazea KL, Johnston CS, Knurick J, Bliss CD. Plant-Based Nutraceutical Increases Plasma Catalase Activity in Healthy Participants: A Small Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Proof of Concept Trial. *J Diet Suppl.* 2017 Mar 4; 14(2): 200-213.

Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA. Fish consumption and prostate cancer risk: A review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 1223-1233.

Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health.* 2018 Nov; 12(6):1807-1823.

Takachi R, Inoue M, Sawada N, et al. Fruits and vegetables in relation to prostate cancer in Japanese men: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Nutr Cancer.* 2010; 62: 30-39.

Tang Y, Liu Z, Tang L, Zhang R, Lu Y, Liang J, Zou Z, Zhou C, Wang Y. Significance of MRI/Transrectal Ultrasound Fusion Three-Dimensional Model-Guided, Targeted Biopsy Based on Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Biopsy in Prostate Cancer Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int.* 2018; 100(1):57-65.

Tang L, Platek ME, Yao S, Till C, Goodman PJ, Tangen CM, Wu Y, Platz EA, Neuhaus ML, Stanczyk FZ, Reichardt JKV, Santella RM, Hsing A, Figg WD, Lippman SM, Thompson IM, Ambrosone CB. Associations between polymorphisms in genes related to estrogen metabolism and function and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Carcinogenesis.* 2018 Feb 9; 39(2):125-133.

Tantamango-Bartley Y, Knutsen SF, Knutsen R, et al. Are strict vegetarians protected against prostate cancer? *Am J Clin Nutr.* 2016; 103: 153-160.

Tanumihardjo SA, Russell RM, Stephensen CB, Gannon BM, Craft NE, Haskell MJ, Lietz G, Schulze K, Raiten DJ. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Vitamin A Review. *J Nutr.* 2016 Sep; 146(9):1816S-1848S.

Tefik T, Kucukgergin C, Sanli O, Oktar T, Seckin S, Ozsoy C. Manganese superoxide dismutase Ile58Thr, catalase C-262T and myeloperoxidase G-463A gene polymorphisms in patients with prostate cancer: relation to advanced and metastatic disease. *BJU Int.* 2013 Aug; 112(4): E 406-414.

The American Gastroenterological Association, (AGA). Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1705-1725.

Thompson MM, Garland C, Barrett-Connor E, Khaw KT, Friedlander NJ, Wingard DL. Heart disease risk factors, diabetes, and prostatic cancer in an adult community. *Am J Epidemiol.* 1989; 129: 511-517.

Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:215-24.

Tolkach Y, Kristiansen G. Is high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) a reliable precursor for prostate carcinoma? Implications for clonal evolution and early detection strategies. *J Pathol.* 2018 Apr; 244:389-393.

Transaminasas.org. (Visitado 28/02/2020).

Disponible en: <https://www.transaminasas.org/>.

Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *New Engl J Med.* 2003; 348: 2599-2608.

Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in the elderly. *BMJ*. 1995; 311: 1457-1460.

Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, et al. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9: 869-873.

Tur JA, Romaguera D, Pons A. Does the diet of the Balearic population, a Mediterranean type diet, ensure compliance with nutritional objectives for the Spanish populations? *Public Health Nutr*. 2005; 8: 275-283.

Udensi UK, Tchounwou PB. Oxidative stress in prostate hyperplasia and carcinogenesis. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2016; 35(1): 139.

Ueda K, Akashi F, Kawasaki M, Sugawara T, Manabe Y, Matsui T. Effects of feeding on plasma concentrations of vitamin A in captive African penguins (*Spheniscus demersus*). *J Vet Med Sci*. 2019 Nov 14; 81(11):1580-1585.

Ugochukwu UV, Odukoya OO, Ajogwu A, Ojewola RW. Prostate cancer screening: what do men know, think and do about their risk? exploring the opinions of men in an urban area in Lagos State, Nigeria: a mixed methods survey. *Pan Afr Med J*. 2019 Nov 29; 34:168.

Uluocak N, Atılgan D, Parlaktaş BS, Erdemir F, Ateş Ö. A pilot study assessing the association between paraoxonase 1 gene polymorphism and prostate cancer. *Turkish Journal of Urology*. 2017; 43(3): 279-283.

Urquiza-Salvat N, Pascual-Geler M, Lopez-Guarnido O, Rodrigo L, Martinez-Burgos A, Cozar JM, Ocaña-Peinado FM, Álvarez-Cubero MJ, Rivas A. Adherence to Mediterranean diet and risk of prostate cancer. *Aging Male*. 2019 Jun; 22(2):102-108.

Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, Walldius G, Jungner I, Hammar N, Lambe M. Prostate cancer risk in the Swedish AMORIS study: the interplay among triglycerides, total cholesterol, and glucose. *Cancer*. 2011; 117: 2086-2095.

Van Hemelrijck M, Jassem W, Walldius G, et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of cancer in a cohort of 545,460 persons - the Swedish AMORIS study. *Eur J Cancer* 2011; 47:2033-2041.

Van Hemelrijck M, Walldius G, Jungner I, Hammar N, Garmo H, Binda E, et al. Low levels of apolipoprotein A-I and HDL are associated with risk of prostate cancer in the Swedish AMORIS study. *Cancer Causes Control*. 2011; 22: 1011-1019.

Vance TM, Azabdaftari G, Pop EA, et al. Thioredoxin 1 in Prostate Tissue Is Associated with Gleason Score, Erythrocyte Antioxidant Enzyme Activity, and Dietary Antioxidants. *Prostate Cancer*. 2015; 2015:728046.

Vance TM, Su J, Fontham ET, Koo SI, Chun OK. Dietary antioxidants and prostate cancer: a review. *Nutr Cancer*. 2013; 65: 793-801.

Vance TM, Wang Y, Su LJ, Fontham ETH, Steck SE, Arab L, et al. Dietary Total Antioxidant Capacity is Inversely Associated with Prostate Cancer Aggressiveness in a Population-Based Study. *Nutrition and Cancer*. 2016; 68(2): 214-224.

Vanli N, Guo-Fu H. Mechanism and Function of Angiogenin in Prostate Cancer. *Zhongguo Sheng Wu Hua Xue Yu Fen Zi Sheng Wu Xue Bao = Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 2015; 31(12): 1261-1266.

Vivarelli F, Canistro D, Cirillo S, Papi A, Spisni E, Vornoli A, Croce CMD, Longo V, Franchi P, Filippi S, Lucarini M, Zanzi C, Rotondo F, Lorenzini A, Marchionni S, Paolini M. Co-carcinogenic effects of vitamin E in prostate. *Sci Rep*. 2019 Aug 12; 9(1):11636.

Vodička M, Sálek T, Röderová E, Cerný D. Hepatotoxicity induced by cyproteron acetate in the prostate carcinoma treatment - a case report. *Klin Onkol.* 2013; 26(1): 47-48.

Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R, et al. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int.* 2007; 100:733-737.

Wang D, Gao Z, Zhang X. Resveratrol Induces Apoptosis in Murine Prostate Cancer Cells via Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha (HIF-1 $\alpha$ )/Reactive Oxygen Species (ROS)/P53 Signaling. *Med Sci Monit.* 2018 Dec 11; 24: 8970-8976.

Wang L, Shao ZH. Relationship between anemia and clinical features and prognosis of advanced lung cancer patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2018 Jul 23; 40(7): 512-516.

Wang H, Yang X, Liu A, Wang G, Bosland MC, Yang CS.  $\delta$ -Tocopherol inhibits the development of prostate adenocarcinoma in prostate specific Pten<sup>-/-</sup> mice. *Carcinogenesis.* 2018 Feb 9; 39(2):158-169.

Weinstein SJ, Peters U, Ahn J, Friesen MD, Riboli E, Hayes RB, Albanes D. Serum  $\alpha$ -tocopherol and  $\gamma$ -tocopherol concentrations and prostate cancer risk in the PLCO Screening Trial: a nested case-control study. *PLoS One.* 2012; 7(7):e40204.

Williams FM, Mutch E, Blain PG. Paraoxonase distribution in Caucasian males. *Chem Biol Interact.* 1993; 87: 155-160

Williams CD, Whitley BM, Hoyo C, Grant DJ, Iraggi JD, Newman KA, et al. A high ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of prostate cancer. *Nutr Res.* 2011; 31: 1-8.

Willis MS, Wians FH. 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.

World Cancer Research Fund International /American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007. (Visitado 10-02-2020).

Disponible en: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/4841/1/4841.pdf>.

World Cancer Research Fund International /American Institute for Cancer Research Continuous Update Project: Diet, Nutrition, Physical Activity and Prostate Cancer. 2014. (Visitado 15-02-2020). Disponible en:

<https://www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-Cancer-2014-Report.pdf>.

World Cancer Research Fund International /American Institute for Cancer Research Continuous Update Project: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer. 2018. (Visitado 10-02-2020).

Disponible en: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/prostate-cancer>.

Woźniak A, Masiak R, Szpinda M, et al. Oxidative stress markers in prostate cancer patients after HDR brachytherapy combined with external beam radiation. *Oxid Med Cell Longev*. 2012; 2012:789870.

Wright ME, Weinstein SJ, Lawson KA, Albanes D, Subar AF, Dixon LB, Mouw T, Schatzkin A, Leitzmann MF. Supplemental and dietary vitamin E intakes and risk of prostate cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16 (6):1128-1135.

Wu K, Hu FB, Willett WC, Giovannucci E. Dietary patterns and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 167-71.

Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, Zethelius B, Wigertz A, Carroll P, et al. Serum glucose and fructosamine in relation to risk of cancer. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54944.

Xiang Y, Zhang L, Huang Y, Ling J, Zhuo W. Microarray-based data mining reveals key genes and potential therapeutic drugs for Cadmium-induced prostate cell malignant transformation. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019 May; 68:141-147.

Xue YN, Yu BB, Liu YN, Guo R, Li JL, Zhang LC, Su J, Sun LK, Li Y. Zinc promotes prostate cancer cell chemosensitivity to paclitaxel by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and inducing apoptosis. *Prostate*. 2019 May; 79(6): 647-656.

Yang CS, Suh N. Cancer prevention by different forms of tocopherols. *Top Curr Chem* 2013; 329: 21-33.

Yarmolinsky J, Bonilla C, Haycock PC, Langdon R, Lotta LA, Langenberg C, et al. Circulating Selenium and Prostate Cancer Risk: A Mendelian Randomization Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018; 110(9): 1035-1038.

Yassin A, Salman M, Talib RA, et al. Is there a protective role of testosterone against high-grade prostate cancer? Incidence and severity of prostate cancer in 553 patients who underwent prostate biopsy: a prospective data register. *Aging Male*. 2017; 20:125-133.

Yeung DT, Lenz DE, Cerasoli DM. Analysis of active-site amino-acid residues of human serum paraoxonase using competitive substrates. *FEBS J*. 2005; 272: 2225-2230.

Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*. 2011; 111(10):5944-5972.

Yu H, Frank C, Sundquist J, Hemminki A, Hemminki K. Common cancers share familial susceptibility: implications for cancer genetics and counselling. *J Med Genet.* 2017 Apr; 54(4): 248-253.

Zaragoza Marti A, Ferrer Cascales R, Cabanero Martinez MJ, Hurtado Sanchez JA, Laguna Perez A. Adherence to the mediterranean diet and its relation to nutritional status in older people. *Nutr Hosp* 2015; 31: 1667-1674

Zhang M, Xiong H, Fang L, Lu W, Wu X, Huang ZS, et al. Paraoxonase 1 (PON1) Q192R Gene Polymorphism and Cancer Risk: A Meta-Analysis Based on 30 Publications. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(10): 4457-4463.

Zhao R, Cheng G, Wang B, Qin C, Liu Y, Pan Y, et al. BMI and serum lipid parameters predict increasing risk and aggressive prostate cancer in Chinese people. *Oncotarget.* 2017; 8(39): 66051-66060.

Zhao X, Lei Y, Li G, Cheng Y, Yang H, Xie L, Long H, Jiang R. Integrative analysis of cancer driver genes in prostate adenocarcinoma. *Mol Med Rep.* 2019 Apr; 19(4):2707-2715.

Zhao Z, Reinstatler L, Klaassen Z, Xu Y, Yang X, Madi R, et al. The association of fatty acid levels and Gleason grade among men undergoing radical prostatectomy. *PLoS One.* 2016; 11(11): e0166594.

Zhou P, Li B, Liu B, Chen T, Xiao J. Prognostic role of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018 Feb; 477: 94-104.

Zhu K, Lee IM, Sesso HD, Buring JE, Levine RS, Gaziano JM. History of diabetes mellitus and risk of prostate cancer in physicians. *Am J Epidemiol.* 2004; 159:978-982.

Zu K, Mucci L, Rosner BA, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: A prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106: djt430.