

Una poderosa herramienta en la medicina preventiva del cáncer: los antioxidantes

Elizabeth Vallejo-Zamudio,* Angélica Rojas-Velázquez,* Olivia Torres-Bugarín**

RESUMEN. El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracteriza por la proliferación anormal de células que se dividen sin control y poseen alta capacidad para invadir órganos y tejidos, y diseminarse por el sistema sanguíneo y linfático. El cáncer constituye una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo. Esta alarmante situación enfatiza la necesidad de medidas de prevención urgentes para ganar la batalla contra el cáncer; estas estrategias deben basarse en una mejor evidencia, basada en el conocimiento de los factores capaces de aumentar o disminuir el riesgo de esta enfermedad. El estrés oxidante es una condición que se manifiesta en el organismo cuando la producción de sustancias altamente reactivas supera los mecanismos antioxidantes; esta situación es responsable de la aparición de enfermedades. Se ha descubierto que el consumo de alimentos con betacaroteno protege contra los daños producidos por los rayos X; además, que el consumo de alimentos con vitamina C y betacarotenos disminuye el riesgo de desarrollar algunos tipos de cánceres. Las evidencias de participación del estrés oxidativo en la carcinogénesis y su desactivación por los antioxidantes han impulsado estudios bajo la hipótesis de que diferentes antioxidantes pueden ser administrados como suplementos para la prevención de diversos tipos de cáncer. Dentro de los antioxidantes evaluados se encuentran las vitaminas antioxidantes A, E y C, la coenzima Q10, los flavonoides, carotenos y carotenoides.

Palabras clave: Cáncer, antioxidantes, carotenoides, flavonoides, vitaminas.

ABSTRACT. *Cancer involves several diseases that exhibit as a common hallmark an uncontrolled cell growth that can invade organs, tissues, and spread through the blood and lymphatic system. Cancer is a major cause of morbidity and mortality worldwide, and preventive strategies against it are urgently needed. It is known that oxidative stress plays a role in the genesis of cancer, and that several substances such as beta-carotene and vitamin C decrease the risk of developing certain types of cancer. There are several antioxidants, such as antioxidant vitamins A, E, and C, and coenzyme Q10.*

Key words: *Cancer, antioxidants, carotenoids, flavonoids, vitamins.*

* Escuela de Nutrición.

** Laboratorio de Investigación de Genotóxicos, Programa Internacional de Medicina.

Universidad Autónoma de Guadalajara

Correspondencia:

Olivia Torres Bugarín

Profesora Investigadora, SNI nivel II,
Programa Internacional de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara.
Av. Patria No. 1201, Col. Lomas del Valle, CP 45129, Zapopan, Jalisco, México.
Apdo. Postal 1-440.
Tel. 01 (33) 3648 8824, ext. 33152
E-mail: oliviatorres@hotmail.com

Conflictos de intereses:

Todas las autoras declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 06 de octubre de 2017. Aceptado con modificaciones: 26 de octubre de 2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medicgraphic.com/elresidente

INTRODUCCIÓN

Mediante una correcta alimentación, el hombre puede influir de manera determinante sobre su salud, capacidad de rendimiento y esperanza de vida. El ser humano, como todo ser vivo, necesita materiales con los que construir o reparar su propio organismo, energía para hacerlo funcionar y reguladores que controlen ese proceso. Para conseguirlos, debe proporcionar a su cuerpo las sustancias requeridas, lo que se hace posible mediante la alimentación. Se define como *alimentación* el conjunto de acciones que permiten introducir en el organismo humano los alimentos o fuentes de las materias primas que precisa obtener para llevar a cabo sus funciones vitales.

La alimentación incluye varias etapas: selección, preparación e ingestión de los alimentos, procesos voluntarios. La nutrición, en cambio, es el conjunto de procesos involuntarios mediante los cuales el organismo incorpora, transforma y utiliza los nutrientes suministrados con los alimentos, para realizar sus funciones vitales. La nutrición incluye la digestión de los alimentos, absorción y metabolismo de los nutrientes asimilados y excreción de los desechos no absorbidos y de los resultantes del metabolismo celular.

Para que la alimentación pueda ser considerada sana, debe ser suficiente, completa, equilibrada e inocua (SCEI). Se considera suficiente la alimentación que proporciona las cantidades óptimas de energía y los nutrientes esenciales para la vida; es decir, las proteínas, grasas, hidratos de carbono, vitaminas, minerales y agua, así como la cantidad de fibra dietética necesaria para una correcta función intestinal. Las necesidades de energía y nutrientes varían para cada individuo, de acuerdo con sus características y circunstancias particulares.

Definición de cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracteriza por la proliferación anormal de células que se dividen sin control y poseen alta

capacidad para invadir órganos y tejidos, y diseminarse por el sistema sanguíneo y linfático. El cáncer constituye una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo; es de señalar que sólo el 1-2% de las neoplasias son consecuencia de la herencia de genes predispónentes, y el 98-99% restante es secundario a los agentes cancerígenos ambientales; esto es extremadamente importante, ya que, en teoría, la mayoría de los casos de cáncer pudieron o podrían ser prevenibles. Entonces, en el desarrollo del cáncer influyen factores epigenéticos, características ambientales y el estilo de vida; entre ellos destacan los factores dietéticos, que se asocian al 35% de las muertes por cáncer en países desarrollados y al 20% en aquellos en desarrollo, ya que, por ejemplo, la alta densidad calórica, el alcohol, la grasa animal y el índice glicémico alto están relacionados con cáncer de colon, mama y próstata.

La carga mundial del cáncer se estimó en 14 millones de nuevos casos en el año 2012, y se espera que esta cifra aumente a 22 millones por año en las próximas dos décadas. Los cánceres más comunes diagnosticados globalmente son el de pulmón, mama e intestino grueso. Esta alarmante situación enfatiza la necesidad de medidas urgentes de prevención para ganar la batalla contra el cáncer; estas estrategias deben basarse en una mejor evidencia basada en el conocimiento de los factores capaces de aumentar o disminuir el riesgo de esta enfermedad.

Radicales libres versus antioxidantes y estrés oxidativo

Los antioxidantes son compuestos químicos que las células utilizan para neutralizar a los radicales libres. Estos últimos son moléculas altamente inestables, que si bien son elementos fundamentales en el metabolismo, también constituyen un riesgo, ya que poseen alto poder reactivo y para estabilizarse oxidan biomoléculas como proteínas, lípidos, polisacáridos y ácidos nucleicos; este proceso termina por dañar la función de estas moléculas y la célula misma, lo que conduce al envejecimiento prematuro,

muerte celular e, incluso, contribuye a la apreciación de algunas enfermedades cronicodegenerativas como cardiopatías, diabetes y, por supuesto, cáncer.

La principal fuente de radicales libre son las mitocondrias, los lisosomas, los peroxisomas, así como la membrana nuclear, citoplasmática y del retículo endoplasmático. Los radicales libres también son generados por factores como la contaminación ambiental, la exposición a radiaciones ionizantes, el tabaco, los medicamentos, los aditivos químicos en alimentos procesados y algunos xenobióticos como pesticidas, herbicidas y fungicidas. En condiciones fisiológicas normales, el organismo neutraliza las especies reactivas del oxígeno (ERO) a través de varios mecanismos antioxidantes que involucran la producción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y otras, para prevenir el daño oxidante. Cuando la capacidad de control de las sustancias oxidantes es superada, se establece una situación conocida como estrés oxidante. El estrés oxidante es una condición que se manifiesta en el organismo cuando la producción de sustancias altamente reactivas supera los mecanismos antioxidantes; esta situación es responsable de la aparición de las enfermedades.

Vitamina E como antioxidante y anticancerígeno

La reactividad de la vitamina E con los radicales orgánicos peroxilos se asocia con las propiedades redox del anillo cromano y es la responsable de su capacidad antioxidante. La vitamina funciona *in vivo* como un antioxidante que protege a los lípidos tisulares del ataque por los radicales libres. Los radicales peroxilos (LOO[•]) pueden generarse, por ejemplo, a partir de los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de las membranas o en las lipoproteínas después de la pérdida de hidrógenos (proceso llamado «iniciación») y la adición de una molécula de oxígeno.

Estudios describen una más baja concentración de vitamina E en la sangre de pacientes

con cáncer, principalmente de pulmón y mama, que en personas sanas; sin embargo, también hay trabajos que muestran que la suplementación de esta vitamina no reduce la incidencia de cáncer. Además, está descrito que induce la muerte celular en células del cáncer colorrectal y aumenta la inhibición del crecimiento de estas células tratadas con 5-fluorouracilo; por esto la vitamina E es un tratamiento complementario para este tipo de cáncer. Más aun, investigaciones en animales sugieren que altas dosis aumentan la eficiencia de la quimioterapia antineoplásica; sin embargo, el *American Institute for Cancer Research* (AICR) concluye que no hay evidencias suficientes para justificar su empleo habitual en los pacientes que reciben quimioterapia.

Antioxidantes y su relación con el cáncer

Un antioxidante dietético es una sustancia que forma parte de los alimentos de consumo cotidiano y puede prevenir los efectos adversos de especies reactivas sobre las funciones fisiológicas normales de los organismos.

Se ha descubierto que el consumo de alimentos con betacaroteno protege contra los daños producidos por los rayos X, además de que la ingesta de alimentos con vitamina C y betacarotenos disminuye el riesgo de desarrollar algunos tipos de cánceres.

Estudios han demostrado que el ácido ascórbico es inhibidor de la nitrosación, con potencial importancia como eliminador de nitritos *in vivo*, permite disminuir los riesgos de aparición de cáncer de estómago y esófago, aumenta la función inmunitaria al incrementar las células *natural killer* y la función de los linfocitos T y B, inhibe el crecimiento de distintas células de melanoma humano e induce apoptosis en células leucémicas promielocíticas HL-60 y en fibroblastos de seres humanos; combate el cáncer al promover la síntesis de colágeno y prevenir así que los tumores invadan otros tejidos. Además, se ha sugerido que un complemento diario de 1 g de vitamina C podría proteger a las personas

contra la mutagénesis inducida por la quimioterapia.

Se ha descrito una asociación entre el cáncer gástrico y la infección por *Helicobacter pylori*, debida a que esta bacteria es el principal causante de gastritis crónica, una condición que evoluciona hacia la metaplasia, que es una lesión precancerosa; en este proceso existen muchas evidencias de la participación de un estrés oxidativo que amplifica la lesión. Con respecto a las posibles funciones protectoras de la vitamina C en la carcinogénesis gástrica asociada al *Helicobacter pylori*, no está claro el mecanismo por el cual la vitamina C reduce el riesgo de cáncer gástrico; sin embargo, hay estudios que sugieren que su acción antioxidant contra el estrés oxidativo de la mucosa gástrica puede deberse a que la vitamina C, al ser un potente antioxidante soluble en agua, atrapa y neutraliza una variedad de especies reactivas del oxígeno, como hidroxilo, alcoxilo, peroxilo, anión superóxido, radicales hidroperoxilo y radicales reactivos del nitrógeno a concentraciones muy bajas; además, puede regenerar otros antioxidantes como el alfa-tocoferoxilo y el betacaroteno a partir de sus especies radicales.

Otro efecto directo que tiene la vitamina C sobre las células gástricas cancerosas asociadas a *Helicobacter pylori* consiste en que ambas formas de la vitamina C —la forma reducida (ácido ascórbico) y la forma oxidada (ácido dehidroascórbico)— pueden afectar el crecimiento celular al alterar la proliferación celular o inducir la muerte celular en diversos sistemas celulares.

También el Instituto Americano para la Investigación sobre el Cáncer (AICR) ha recomendado que pacientes con cáncer reciban una alimentación razonable que les proporcione vitamina C de acuerdo al nivel de los aportes alimenticios diarios recomendados (RDA) o no más del doble de esa cantidad.

Elementos antioxidantes de la dieta

Las evidencias de participación del estrés oxidativo en la carcinogénesis y su desactivación por los antioxidantes han impulsado estudios

bajo la hipótesis de que diferentes antioxidantes pueden ser administrados como suplementos para la prevención de diversos tipos de cáncer. Dentro de los antioxidantes evaluados se encuentran las vitaminas antioxidantes A, E y C, la coenzima Q10, los flavonoides, carotenos y carotenoides.

Los antioxidantes son sintetizados por el organismo o aportados por la dieta; en general, la síntesis también está en función de la dieta. Entre los antioxidantes más importantes en los alimentos cabe destacar la vitamina C, los carotenoides, la vitamina E y los flavonoides.

Particularmente, los fitoquímicos juegan un rol importante por su actividad antioxidant, antiinflamatoria, de aumento del potencial inmune, su efecto antihormonas, de modificación de enzimas metabolizadoras de drogas, influencia sobre el ciclo celular y la diferenciación celular, inducción de apoptosis, supresión y proliferación, y angiogénesis, los cuales cumplen roles en la iniciación y modificación del estado secundario del desarrollo neoplásico.

Existe gran diversidad de alimentos altos en antioxidantes; entre ellos, los listados en el *cuadro I*, donde destaca la vitamina E, ya que es una de las más usadas con fines antioxidant. Entre sus propiedades se encuentran sus efectos sobre la proliferación celular y la acción fagocítica en el sistema inmune, que a su vez se relacionan con la función de esta vitamina como mensajero del estado oxidativo celular. Se ha descubierto que el consumo de alimentos con betacaroteno protege contra los daños producidos por los rayos X, además de que el consumo de alimentos con vitamina C y betacarotenos disminuye el riesgo de desarrollar algunos tipos de cánceres.

Sin embargo, estos factores enzimáticos antioxidantes dependen de otros nutrientes esenciales; por ejemplo, las expresiones del glutatión peroxidasa y la tiorredoxina reductasa dependen de que se cuente con cantidades adecuadas de selenio; las expresiones del superóxido dismutasa dependen de un aporte adecuado de cobre y zinc; la actividad del glutatión reductasa depende de un consumo suficiente de riboflavina.

Cuadro I. Alimentos con alto contenido en antioxidantes.					
Antioxidante y su acción	Alimento	Contenido mg/100 g	Antioxidante y su acción	Alimento	Contenido mg/100 g
Vitamina E (tocoferol) Mantiene la integridad de la membrana celular, protege la destrucción de la vitamina A, retarda el envejecimiento celular	Aceite de girasol	55	Quelante metales Oligoelementos Zinc	Vino tinto	7
	Aceite de maíz	31		Fresas	6
	Germen de trigo	30		Manzana	6
	Avellanas	26		Durazno	5
	Almendras	25		Frijol	5
	Coco	17		Té negro	5
	Germen de maíz	16		Zarzamoras	4
	Aceite de soya	14		Arándanos	4
	Soya germinada	13		frescos	
	Aceite de oliva	12		Jugo de granada	4
	Margarina	10		Ostras	39
	Cacahuates y nueces	9		Sésamo	7.7
Vitamina C (ácido ascórbico) Inhibidor de la oxidación de lípidos, protector de mutagénesis	Kiwi	500	Cobre Selenio	Piñones	6.5
	Guayaba	48		Soya	4.9
	Pimiento rojo	204		Queso	4.4
	Grosella negra	200		Frijol blanco	3.7
	Perejil	150		Carne de cordero	3.4
	Caqui	130		Almendras	3.1
	Col de Bruselas	100		Avellanas	2.5
	Limón	80		Maíz	2.2
	Coliflor	70		Arroz integral	2
	Espinaca	60		Mejillones	1.6
	Fresa	60		Hígado	11.9
	Naranja	50		Sésamo	4.1
B-Caroteno (provitamina A) Protege el DNA, detiene el deterioro de los tejidos	Vísceras de animales	5,800	Oligoelementos Zinc Cobre Selenio Magnesio	Ostras	2.8
	Acedera	2,100		Semillas de girasol	1.8
	Zanahorias	2,000		Avellanas	1.7
	Espinacas cocidas	1,000		Soya	1.7
	Perejil	1,160		Nueces del Brasil	1,917
	Mantequilla	970		Atún	90
	Boniatos	670		Ostras	77
	Aceite de soya	583		Hígado de pavo	68
	Atún	450		Caviar	65
	Quesos	240		Mejillones	45
	Huevos	220		Huevo	31
	Cocoa en polvo	108		Sésamo	351
Flavonoides (polifenólicos)	Jugo de ciruelas	25		Semillas de girasol	325
	Chocolate oscuro	20		Caviar	300
				Almendras	270
				Piñones	235
				Quínoa	197

Flavonoides

El interés por la investigación de los flavonoides en los alimentos es debido a que estos componentes tienen efectos benéficos en la salud. Estos compuestos bioactivos reducen el riesgo de muchas enfermedades, entre ellas, padecimientos crónicos como aquellos cardiovasculares, hipertensión, cáncer y diabetes. Estudios realizados demuestran que la concentración de catequinas en el plasma, observada en sujetos que consumen fruta, verdura y vino, incrementa su actividad antioxidant, lo que en parte podría explicar la protección relativa contra la enfermedad coronaria. El consumo de productos alimenticios que contienen altas cantidades de flavonoides disminuye el riesgo de contraer varios tipos de cánceres; en particular, se atribuye esta propiedad a la luteolina, quercetina, kaempferol, apigenina y taxifolina. Si bien los mecanismos aún están en estudio, está demostrado que los flavonoides inhiben la lipogénesis y la formación de células cancerígenas tanto de mama como de próstata, y se ha observado el paralelismo de respuesta sobre la inhibición del crecimiento de células y la inducción de apoptosis, probablemente mediante modulación enzimática. Algunos flavonoides dificultan la absorción del promotor tumoral en el tubo digestivo; sin embargo, muchos de los efectos anticancerígenos podrían ser el resultado de la modulación de las enzimas del citocromo P450 de la fase I, que constituyen la primera línea de acción frente a moléculas exógenas y provocan la activación de agentes carcinógenos. Estos polifenoles ayudarían a la inhibición de la tasa metabólica de los carcinógenos por las enzimas de fase I, así como la inducción de enzimas antioxidantes y enzimas destoxicificadoras. Por otro lado, pueden intervenir en la metabolización de agentes mutagénicos, interfiriendo en la actividad de las enzimas en fase II; inhiben la activación de los carcinógenos y pueden actuar capturando el mutágeno o interponiéndose entre este y su diana de actuación; la genisteína y la quercetina son los más estudiados *in vivo*. Producen inhibición de la actividad de la oncogénesis. Son, en gran parte, responsables de la desintoxicación de

cánceres. Las flavonas (crisina, baicaleina, y galangina), flavanonas (naringenina) e isoflavonas (genisteína, biocanina A) inhiben la actividad de la aromatasa (CYP19), disminuyendo la biosíntesis de estrógeno y produciendo efecto antiestrogénico, importantes en el cáncer de próstata y de mama.

Los compuestos fenólicos no poseen las características de las vitaminas, no son amidas y conforman otro grupo químico, pero por su actividad protectora e imposibilidad del organismo humano de producirlos, merecen ser incorporados a través de la dieta junto con los nutrientes esenciales.

Los hábitos de alimentación son muy diversos en diferentes zonas del mundo; el valor medio de flavonoides se calcula como 23 mg/día; la de mayor importancia es la quercetina. Las fuentes principales de flavonoles son las que se encuentran en las diferentes partes de la planta, así como en frutas y verduras (como el ajo, brócoli, tomate, cacao, arándanos, soya, manzana, zanahoria, col de Bruselas, col rizada, cebolla, coliflor, remolacha roja, zarzamora, uva), semillas, flores, cerveza, vino, té verde y negro, etcétera. Estos deben ser consumidos en la dieta humana de forma habitual. El té negro, las cebollas, las manzanas y la pimienta negra contienen aproximadamente 4 g de quercetina/kg; las bebidas alcohólicas como el vino y la cerveza también son fuente importante. Los flavonoles como las catequinas y las epicatequinas de la manzana, la pera, el albaricoque, el melocotón y la cereza comprenden entre 9 y 156 mg/kg. La ingesta promedio de flavonoles y flavonas se sitúa entre 20 y 26 mg/día, por lo que esta cantidad excede a otros antioxidantes de la dieta, tales como el β-caroteno (2-3 mg/día) y la vitamina E (7-10 mg/día), y es igual a un tercio de la vitamina C (70-100 mg/día). Los compuestos fenólicos en el vino varían entre 1.8 y 4.0 g/L, con un promedio de 2.57 g/L para el tinto y de 0.16-0.3 g/L para el blanco. En muestras de cerveza se han encontrado alrededor de 29 nmol/L. Los polifenoles representan una contribución muy importante al potencial antirradical en la dieta humana.

Una revisión sistemática publicada en 2003 rechaza la hipótesis de que los suplementos de vitaminas C o E, o la coenzima Q10, ayuden en general a prevenir o tratar el cáncer. En 2008, una revisión sistemática y metaanálisis concluyó también con una alarmante observación: la suplementación con betacaroteno parece incrementar la incidencia de cáncer y la mortalidad en los fumadores, mientras que la vitamina E no tiene efecto protector.

A la luz de estos resultados, se considera que lo más recomendable en el control del estrés oxidativo por reforzamiento de los sistemas antioxidantes para la prevención del cáncer es incrementar el consumo de frutas y vegetales en la dieta, lo cual se ha asociado con una reducción del riesgo de enfermedades crónicas. Esto fue reafirmado por la Sociedad Americana contra el Cáncer (*American Cancer Society*), que concluyó que para reducir el riesgo de cáncer, la mejor recomendación es obtener los antioxidantes a través de fuentes alimenticias y no por suplementos sintéticos.

En mayo de 2004, la 57.^a Asamblea de Salud Mundial apoyó la Estrategia Global sobre la Dieta, la Actividad Física y la Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La estrategia se desarrolló a través de amplias series de consultas en respuesta a un pedido de los estados miembros en la Asamblea de Salud Mundial de 2002. En relación con la dieta, la estrategia promueve el incremento del consumo de frutas y vegetales, leguminosas, granos enteros y nueces. Se recomendó el consumo como mínimo de 400 g de frutas y vegetales al día para la prevención de enfermedades crónicas como el cáncer, entre otras (enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad).

Una revisión internacional de alto nivel acerca del consumo de frutas y vegetales y el riesgo de cáncer, coordinada por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) concluyó que el consumo de frutas y

vegetales puede disminuir el riesgo de cáncer, particularmente los del tracto gastrointestinal. La IARC estimó que la fracción de cáncer prevenible debido al bajo consumo de frutas y vegetales se ubica mundialmente en el rango de 5-12%, y hasta 20-30% para los cánceres del tracto gastrointestinal superior.

CONCLUSIÓN

La producción e ingesta natural de los antioxidantes tiene gran diversidad de beneficios a la salud; esto se obtiene llevando una alimentación equilibrada, suficiente, completa e inocua. Las vitaminas son de gran importancia para dar protección adicional al organismo y prevenir ciertas enfermedades degenerativas. Suministrar la adecuada cantidad de antioxidantes funciona como preventivo de algunas enfermedades, entre ellas, algunos tipos de cáncer.

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; es de señalar que sólo el 1-2% de las neoplasias son consecuencia de la herencia de genes predisponentes y el 98-99% restante es secundario a los agentes cancerígenos ambientales. Esta alarmante situación enfatiza la necesidad de medidas urgentes de prevención para ganar la batalla contra el cáncer; dichas estrategias deben basarse en una mejor evidencia basada en el conocimiento de los factores capaces de aumentar o disminuir el riesgo de cáncer.

La alimentación como método preventivo tiene costos más bajos para la población comparada con los costos que tiene una persona al padecer algún tipo de enfermedad. Para evitar y tener el control del desarrollo de enfermedades crónicas, se debe aumentar la ingesta de antioxidantes de origen natural, consumiendo más frutas y verduras. La nutrición es la medicina preventiva por excelencia: una buena alimentación evita carencias y excesos, así como la acumulación de sustancias tóxicas en el organismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alpers DH, Clouse RE, Stenson WF. Manual de terapéutica nutricional. 2.^a ed. Barcelona (España): Salvat Editores, SA; 1990.
2. Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR, Sood AK, Limburg PJ, Erwin PJ et al. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2008; 83: 23-34.
3. Combs G. Vitaminas. En: Mahan L, Escott-Stump S, editores. Nutrición y dietoterapia de Krause. Décima edición. México, DF: McGraw-Hill; 2001. pp. 73-88.
4. Shekelle P, Hardy ML, Coulter I, Udani J, Spar M, Oda K et al. Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cancer. Evid Rep Technol Assess (Summ). 2003; 75: 1-3.
5. Cuevas FO. El equilibrio a través de la alimentación. España; 2000.
6. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest. 2004; 114 (12): 1752-1761.
7. Grajek W, Olejnik A, Sip A. Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods. Acta Biochm Pol. 2005; 52 (3): 665-671.
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2013.
9. Knekt P, Ritz J, Pereira M, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of nine cohorts. Am J Clin Nutr. 2004; 80: 1508-1520.
10. Kris-Etherton PM, Lefevre M, Beecher GR, Gross MD, Keen CL, Etherton TD. Bioactive compounds in nutrition and health-research methodologies for establishing biological function: the antioxidant and anti-inflammatory effects of flavonoids on atherosclerosis. Ann Rev Nutr. 2004; 24: 511-538.
11. Krummel D. Nutrición en las enfermedades cardiovasculares. En: Mahan L, Escott-Stump S, editores. Nutrición y dietoterapia de Krause. Décima edición. México, DF: McGraw-Hill; 2001. pp. 607-647.
12. Lahoz RC, Peña VR, Mostaza PJ. ¿Se deben de recomendar antioxidantes para la prevención cardiovascular? Rev Clin Española. 2000; 200 (4): 212-217.
13. Messina M, Messina V. The dietitian's guide to vegetarian diets: issues and applications. Maryland, EUA: Aspen Publishers, Inc; 1996.
14. Norman HA, Butrum RR, Feldman E, Heber D, Nixon D, Picciano MF et al. The role of dietary supplements during cancer therapy. J Nutr. 2003; 133 (11 Suppl 1): 3794S-3799S.
15. Oliveira A, Rodriguez-Artalejo F, Lopes C. The association of fruits, vegetables, antioxidant vitamins and fiber intake with high-sensitivity C reactive protein: sex and body mass in dexinteractions. Eur J Clin Nutr. 2009; 63 (11): 1345-1352.
16. Pamplona RJ. Enciclopedia de los alimentos y su poder curativo. Tratado de bromatología y dietoterapia. Madrid, España; 1999.
17. Park JH, Kim SY, Kim DW, Lee WG, Rhee KH, Youn HS. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and vitamin C levels in whole blood, plasma, gastric juice and the pH gastric juice in Korean children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 37 (1): 53-62.
18. Patthamakanoporn O, Puwastien P, Nitithampong A, Sirichakwal P. Changes of antioxidant activity and total phenolic compounds during storage of selected fruits. J Food Composition Analysis. 2008; 21: 241-248.
19. Pineda D, Salucci M, Lázaro R, Maiani G, Ferro A. Capacidad antioxidante y potencial de sinergismo entre los principales constituyentes antioxidantes de algunos alimentos. Rev Cubana Aliment Nutr. 1999; 13 (2): 104-111.
20. Pita RG. Funciones de la vitamina E en la nutrición humana. Rev Cubana Aliment Nutr. 1997; 11 (1): 46-57.
21. Ruidavets J, Teissedre P, Ferrières J, Carando S, Bougard G, Cabanis J. Catechin in the Mediterranean diet: vegetable, fruit or wine? Atherosclerosis. 2000; 153 (1): 107-117.
22. Stanner SA, Hughes J, Kelly CN, Buttriss J. A review of the epidemiological evidence for the antioxidant hypothesis. Public Health Nutr. 2004; 7: 407-422.
23. Tsuda H, Ohshima Y, Nomoto H, Fujita K, Matsuda E, Iigo M et al. Cancer prevention by natural compounds. Drug Metab Pharmacokinet. 2004; 19 (4): 245-263.
24. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. 2004.
25. World Health Organization. 2008-2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
26. Zhang ZW, Farthing MJ. The roles of vitamin C in *Helicobacter pylori* associated gastric carcinogenesis. Chin J Dig Dis. 2005; 6 (2): 53-58.