

REVISIÓN SISTEMÁTICA: EFECTO DE VITAMINA C EN EL SISTEMA INMUNE DE PERSONAS DIAGNOSTICADAS CON CÁNCER.

SYSTEMATIC REVIEW: EFFECT OF VITAMIN C IN IMMUNE SYSTEM OF DIAGNOSED PEOPLE WITH CANCER.

Katherine Molina Jaramillo; Laura Yineth Moncada Moncada
Asesoras: vduque@ces.edu.co; hcontreras@ces.edu.co

RESUMEN

El cáncer es una patología caracterizada por el crecimiento incontrolado de células, que puede presentarse en diferentes tejidos y órganos y propagarse a otros diferentes al de origen; es una enfermedad multifactorial, su desarrollo se ha asociado con factores genéticos, ambientales, nutricionales, etc. Algunos estudios han demostrado que dietas ricas en frutas y vegetales con altos contenidos de vitamina C pueden tener un efecto protector en pacientes con cáncer, debido a la acción de esta como agente antioxidante e inmunomodulador de la respuesta inmunológica. El objetivo de este trabajo es identificar los efectos de la vitamina C en el sistema inmune de personas diagnosticadas con cáncer mediante una revisión sistemática realizada en el año 2018 en las bases de datos de Pubmed, ScienceDirect y SciELO. En la búsqueda se encontró que la vitamina C no es efectiva como tratamiento para erradicar la enfermedad, sin embargo, es efectiva en el tratamiento de algunos de sus síntomas, de los efectos adversos de los tratamientos como quimioterapia y mejora la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave Vitamina C, ácido ascórbico, inmunomodulación, sistema inmune, cáncer.

ABSTRACT

Cancer is characterized by the uncontrolled growth of cells, It can evolve different tissues and organs and can spread to the whole body. It is a multifactorial disease it's development has been associated with genetics, the environment, and nutrition factor. Studies have shown that a diet rich in fruits and vegetables with a high content of vitamin C can act as a protective agent, because the vitamin can act

an antioxidant and immunomodulator of the immune response. The purpose of this paper is to identify the effects of vitamin C on the immune system of people diagnosed with cancer. It's a systematic review conducted in 2018 with a wide research in Pubmed, ScienceDirect and SciELO. Finally, it was found that vitamin C is not effective as a treatment to attack the disease, however it is effective in the treatment of some of its symptoms, adverse effects of treatments and improve the quality of life of patients.

Keywords: Vitamin C, ascorbic acid, immunomodulatory, immune system, cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer también conocido como tumor o neoplasia maligna es una patología caracterizada por el crecimiento incontrolado de células que adquieren la capacidad de invadir tejidos y otros órganos, debido a la disminución en los procesos control (1). Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) es una de las principales causas de muerte a nivel mundial reportándose, en el 2016, tres millones de muertes (2).

Esta patología es considerada multifactorial, ya que involucra factores genéticos y ambientales y nutricionales, su frecuencia varía según la edad, género y población (3,4). La alimentación es considerada un factor importante, ya que, una mala alimentación puede estar asociada al desarrollo del cáncer (5), mientras que una buena alimentación, puede tener un efecto positivo en la respuesta al tratamiento (4,6). Se ha reportado que dietas ricas en frutas y vegetales tienen un efecto protector, debido al alto contenido de micronutrientes como vitamina C, E y carotenoides (5). El déficit de la vitamina C puede provocar disminución de ciertas funciones del organismo, lo que la convierte en un micronutriente importante para su correcto funcionamiento (7–9).

La vitamina C o ácido ascórbico es indispensable en el desarrollo de numerosos procesos fisiológicos, por ejemplo, actúa como cofactor de reacciones enzimáticas como la síntesis y metabolismo de tirosina, el ácido fólico y triptófano, la hidroxilación de glicina, prolina, lisina, carnitina y catecolaminas, además, incrementa la absorción de hierro, estimula la síntesis de colágeno mejorando la integridad de las barreras epiteliales y participa en la cicatrización aportando en la producción y crecimiento de tejido (9–11). Adicionalmente, puede actuar como agente antioxidante e inmunomodulador de la respuesta inmune, neutralizando las especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales han sido relacionadas con el desarrollo del cáncer y se generan como parte de las respuestas inmunológicas o como resultado de tratamientos como la quimioterapia (7,8,12). Como inmunomodulador, la vitamina C tiene su papel en procesos como: activación de los leucocitos, especialmente neutrófilos, linfocitos y fagocitos; estas células, acumulan vitamina C en altas concentraciones lo que los protege del daño oxidativo, estimula

motilidad celular, quimiotaxis y fagocitosis e interviene en la producción de mediadores inmunológicos como las citoquinas (ctq), especialmente los interferones (INF). Además, se indica que también inhibe la formación de compuestos carcinogénicos del grupo 2A en humanos como N-nitrosos (N-nitrosodietilamina y N-nitrosodimetilamina) (9,13)

El Sistema Inmune (SI) está conformado por células, moléculas y tejido linfoide que median la respuesta de reconocimiento, neutralización, y eliminación de antígenos extraños; cumpliendo un papel importante en el desarrollo del cáncer, ya que es el encargado de reconocer y eliminar las células tumorales para evitar su proliferación descontrolada (4,11). La respuesta inmune se puede clasificar en dos tipos: respuesta Innata y Adaptativa, aunque son independientes, la respuesta innata tiene la capacidad de direccionar y estimular el desarrollo de la respuesta adaptativa y es la primera línea de defensa del organismo, es la encargada de reconocer, prevenir y/o eliminar el agente extraño, una de sus principales características es que carece de memoria (10). La respuesta adaptativa por su parte desarrolla memoria inmunológica, lo que le permite tener una respuesta más eficiente, eficaz y rápida al exponerse en una segunda oportunidad al mismo antígeno (11,14).

Como parte del proceso de malignización, las células neoplásicas expresan moléculas únicas que pueden ser reconocidas por el SI y en algunos casos, usadas como blancos terapéuticos (10). Sin embargo, debido a que las células tumorales son células propias modificadas, en ocasiones el SI falla en sus mecanismos de control, permitiendo así su proliferación incontrolada, y el desarrollo del cáncer (11).

Para ayudar al correcto funcionamiento del organismo y en especial del SI, es importante mantener la ingesta de vitamina C, ya que por su característica hidrosoluble (13, 14), el cuerpo no la reserva y no puede producirla por lo tanto esta debe suministrar en la dieta (16–18). Las cantidades diarias recomendadas varían dependiendo el género, etapa de vida y condición del individuo; para un bebé de seis meses se recomienda ingerir 40 mg (7), para una mujer adulta: 75 mg (19), una embarazada: 120 mg (7) y para un hombre adulto: 90 mg (19). Es fundamental aclarar que se logran concentraciones mucho más altas (30 a 70 veces) cuando esta es administrada por vía intravenosa, comparado con el suministro por vía oral (20,21).

El principal objetivo de esta Revisión Sistemática es identificar los efectos de la vitamina C en el sistema inmune de personas diagnosticadas con cáncer.

MÉTODOS

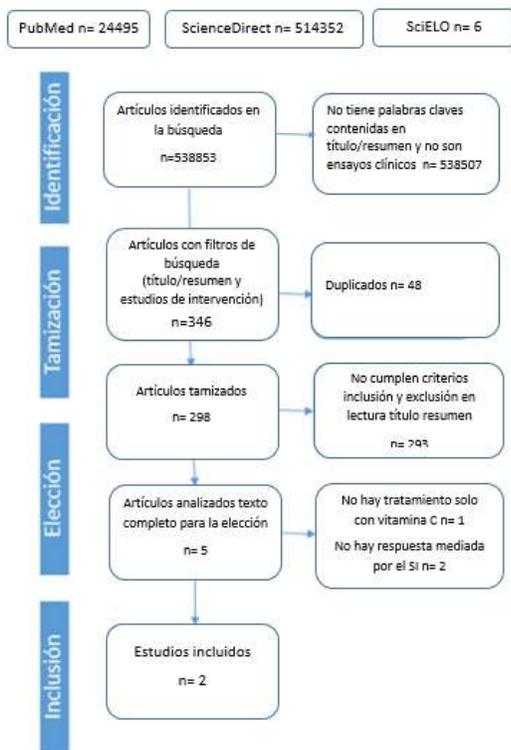
Se realizó una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Science direct y SciELO, utilizando los términos MeSH: Vitamin C, ascorbic acid, immunomodulation, immunological factors, immunology, cancer, neoplasia, sources and clinical trials. Las estrategias se construyeron usando operadores booleanos como AND y OR, de la siguiente forma para Pubmed: Vitamin C [Title/Abstract] AND Cáncer [Title/Abstract] AND Clinical Trial [ptyp], esta misma estrategia y operadores booleanos, se utilizó para realizar la búsqueda en las bases de datos definidas para esta revisión.

Para la selección de los artículos que fueron ingresados a la revisión se tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: las palabras claves contenidas en título/resumen, mencionar aspecto inmunomodulador en el resumen, artículos originales, estudios de intervención – ensayos clínicos, investigaciones en humanos, artículos en inglés o español, relación entre las palabras claves explícita en el contenido del resumen, que permitieran identificar efectos de la vitamina C en la respuesta inmune (mediada por sus componentes principales de la respuesta innata y adaptativa) de personas diagnosticadas con cáncer. Luego de realizar la selección de los artículos se procedió a la aplicación de los criterios de exclusión, ha descartado los que cumplieron con los siguientes criterios: estudios en pacientes con inmunodeficiencias o autoinmunidades (de todo tipo), niños menores de 2 años, uso de complejos multivitamínicos.

RESULTADOS

La búsqueda en las tres bases de datos, arrojó como resultado 538.853 artículos, tras aplicar los filtros y los criterios de inclusión y exclusión, dos artículos se tuvieron en cuenta para el análisis final (Figura N° 1).

Figura N°1: Diagrama de selección de artículos



En los artículos revisados, se encontró que los sujetos incluidos en las investigaciones eran mayores de 19 años y en su mayoría con cáncer en estado avanzado con diagnóstico de metástasis principalmente en hígado y pulmón, pero además se estudiaron casos con cáncer de colon, rectal, páncreas, mama, ovario y cérvix (Tabla N°1).

Tabla N°1: Características de los estudios evaluados

Nombre del artículo	Fecha de publicación	Lugar de publicación	Lugar de investigación	Edad de los participantes	Tipo de cáncer	Respuesta SI	Respuesta en el cáncer
A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients.	01/12/2006	Puerto rico	USA - Nebraska	Mayores de 19 años	Cáncer terminal - diagnóstico de metástasis	Conteo de plaquetas y células sanguíneas. Incremento en el número y actividad de Células T	Progresión de la enfermedad, sólo un caso con cáncer primario en colon y metástasis en el hígado presento estabilidad de la enfermedad
High-dose intravenous vitamin C combined with	15/03/2007	USA - California		Mayores de 60 años	Cáncer en fase temprana	Hemograma completo, las químicas del suero, el perfil de	tres participantes con cáncer tracto biliar, cuello uterino y cabeza y cuello

cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: a phase I-II clinical trial						coagulación, marcador de inflamación, marcadores tumorales cuando fue apropiado: antígeno carcinoembrionario, antígeno del cáncer 125, antígeno de cáncer 15-3.	obtuvieron respuesta favorable seis pacientes con cáncer colon-rectal no tuvieron ninguna mejoría de la enfermedad
--	--	--	--	--	--	---	--

Se evidenció que a pesar del tratamiento de los pacientes con altas dosis de vitamina C intravenosa, en el 92.1% de los casos estudiados no se logró detener la progresión de la enfermedad. Sin embargo, según la encuesta realizada en la fase I y II del ensayo clínico los pacientes contaban con mejor calidad de vida y estado de ánimo. Así mismo, en algunos pacientes (14,2% de los casos) del ensayo clínico fase I y II, el tratamiento logró estabilizar la enfermedad (no progresión de las lesiones preexistentes y aparición de nuevas lesiones), pero dicha estabilidad fue temporal y al suspender el tratamiento, la enfermedad progresó nuevamente.

La evaluación de la efectividad del tratamiento de terapia combinada (Vitamina C más Quimioterapia), se realizó a partir de muestras de sangre y orina de los pacientes con cáncer, dentro de los parámetros evaluados se tuvo en cuenta el recuento de células inmunes, el hematocrito y la concentración de algunas moléculas como proteína c reactiva, creatinina, glucosa, nitrógeno ureico, ácido úrico y hemoglobina.

Las mediciones del hematocrito, equivalente al volumen de glóbulos rojos totales en sangre, permite determinar si los pacientes presentan anemia, policitemia o deshidratación (22). Se comprobó que, durante el tratamiento la concentración de glóbulos rojos permaneció estable y se observó una disminución en el recuento de linfocitos y un incremento en el porcentaje de neutrófilos, mientras que los porcentajes de las demás células blancas permanecieron normales. Además, al inicio del tratamiento, el recuento de plaquetas permaneció estable, y solo al final se evidenció un incremento, lo que podría estar relacionado con alteraciones en la médula ósea producto de la quimioterapia.

En uno de los estudios revisados, se realizó la medición de algunos marcadores tumorales, como el antígeno carcinoembriogénico (CEA) para detectar el cáncer de colon (23,24), antígeno de cáncer 125 (CA 125) para el análisis de cáncer de ovario, endometrio, peritoneo y trompas de Falopio y antígeno de cáncer 15-3 (CA 15-3) el cual es una proteína que producen las células y generalmente aumenta en mujeres con cáncer de mama y con mayor frecuencia si se ha diseminado a otras partes del cuerpo (25). Se evidenció un aumento significativo del antígeno CEA en cinco pacientes; también, un aumento del antígeno CA 125 en dos pacientes (dos mujeres, una con cáncer de ovario y otra con cáncer de cérvix) y para una paciente con cáncer de mama aumento el antígeno CA 125 y CA 15-3 y que fue aún mayor durante el tratamiento (Quimioterapia + vitamina C).

Otro parámetro utilizado para el seguimiento fue la medición de la Proteína C Reactiva (PCR), la cual es producida por las células hepáticas como respuesta a infecciones bacterianas, traumatismos, inflamación, entre otras (26). En el estudio, el 21,4% de los pacientes tenían niveles altos de PCR desde el inicio del tratamiento y los mantuvieron o tuvieron un aumento, lo que podría estar asociado con la inflamación debida a la presencia del tumor.

Aunque el tratamiento con vitamina C no es tóxico, los pacientes pueden presentar algunos efectos secundarios como: náuseas, vómito, edema, temblor, hipokalemia, boca seca, fatiga y riesgo a cálculos renales (en pacientes con este antecedente). Otros de los efectos pueden ser el aumento de nitrógeno ureico (BUN por sus siglas en inglés) y urea en la sangre, asociado con cálculos renales (27), así como, un incremento de ácido úrico puede deberse al daño renal por quimioterapia, lo que puede conllevar a mayor riesgo de presentar cálculos renales (28). En el estudio realizado por Hugh D. Riordan y asociados los parámetros relacionados con la función renal se mantuvieron estables.

DISCUSIÓN

Al llevar a cabo esta revisión sistemática bajo los criterios establecidos en la metodología, solo se encontraron dos artículos que cumplieran con lo exigido para ser incluidos en este estudio, por lo que no es posible obtener conclusiones contundentes acerca del efecto (bien sea positivo o negativo) de la vitamina C en el sistema inmune de pacientes con cáncer.

Se encuentra que la vitamina C como tratamiento se puede administrar por vía oral o intravenosa, o como suplemento dietario (17). Su administración por vía intravenosa, garantiza una mejor absorción que por vía oral, permitiendo así alcanzar niveles mayores en sangre (29), por esta razón, esta vía de administración es la elección para obtener mejores beneficios en los pacientes.

Según los ensayos clínicos incluidos en el estudio, la vitamina C es un tratamiento que puede tener efecto positivo sobre la sintomatología y calidad de vida de los pacientes con cáncer. Sin embargo, como tratamiento para erradicar la enfermedad no es eficaz, ya que a pesar de su utilización no se logró revertir ni detener su progreso en los pacientes. En cambio, la combinación de administración de vitamina C con terapias convencionales como la quimioterapia, podría ser una alternativa para el tratamiento del cáncer (30,31).

Adicionalmente se encontró en estudios que no fueron incluidos en la investigación, que algunos autores sugieren la utilización de suplemento de vitamina C, como mecanismo de prevención para el desarrollo de cáncer, principalmente, en personas con un riesgo alto de desarrollo de la enfermedad como fumadores, mujeres pre y post menopáusicas, pacientes con gastritis crónica, hombres con riesgo de cáncer de próstata, entre otros.

Un estudio desarrollado en mujeres pre-menopáusicas con un historial familiar de cáncer de seno demostró que mujeres que consumieron un promedio de 205 mg/día de vitamina C en su dieta diaria, tuvieron un 63% menos riesgo de padecer cáncer de seno que aquellas que consumieron un promedio de 70 mg/día (9).

Algunos estudios han demostrado que los bajos contenidos de vitamina C en secreciones gástricas de pacientes, podría tener una relación con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de estómago. Así mismo, se sugiere que la vitamina C podría convertirse en una terapia coadyuvante para el tratamiento de infecciones con *Helicobacter Pylori* como agente involucrado en el desarrollo de cáncer en algunos pacientes, sin embargo, los estudios en algunos casos son contradictorios, por lo tanto no se puede dar una conclusión certera (9).

El consumo de agentes antioxidantes como vitamina C y E, Selenio, Zinc y Betacarotenos, en la dieta, se ha reportado como un mecanismo de prevención para el desarrollo de cáncer. Sin embargo, estudios encontrados, más no incluidos, mencionan el efecto preventivo de la combinación entre estos agentes, no obstante, cuando se administra una combinación de estos, no puede atribuirse el efecto a un micronutriente particular, si no a la combinación evaluada, estos estudios no son concluyentes y en algunos casos son contradictorios (24–26,31–33).

Otros autores relacionan el tratamiento con vitamina C en la progresión de cáncer en pacientes con cáncer avanzado (colon y recto) sin tratamiento de quimioterapia, los cuales fueron sometidos a una intervención con vitamina C (10 g/día) y un grupo control al que se le administró un placebo, en este se encontró que las personas que no recibieron vitamina C (placebo) tienen una progresión de la enfermedad mucho más rápido que las personas tratadas con esta (27).

La mayoría de investigaciones excluidas buscaban observar y analizar el efecto de la vitamina C en personas diagnosticadas con cáncer, pero sin tener en cuenta el efecto inmunomodulador que tiene esta, ya que ese no ha sido el enfoque de la mayoría de los estudios encontrados (29). Según la búsqueda realizada se encuentra que hay escasas de información acerca del efecto de este micronutriente en el SI, por ende se puede convertir en un objeto de estudio para futuras investigaciones.

Por esta razón a pesar de que se ha evidenciado que el sistema inmune está relacionado con varios procesos durante el control y desarrollo del cáncer, además de la respuesta al tratamiento, con la información revisada, no es posible detectar si el efecto de la vitamina C en los pacientes es mediado por la estimulación o inhibición del sistema inmune. Y aunque la información es contradictoria, se reconoce la importancia del uso de la vitamina C como suplemento.

CONCLUSIONES

Basado en la información estudiada en esta revisión, la vitamina C suministrada en la ingesta y/o tratamiento podría servir para disminuir el riesgo de algunos tipos de cáncer, mejorar la calidad de vida de personas diagnosticadas con este, hacer más lenta la progresión de la enfermedad, disminuir los efectos negativos de la quimioterapia. Sin embargo, hasta el momento, no existen reportes sobre su eficacia o efectividad en el tratamiento del cáncer.

LIMITACIONES

Acceso a artículos no disponibles

Los estudios incluidos tienen bajos tamaños de muestra

Pocas publicaciones que describan el resultado de interés.

FINANCIACIÓN

Sin financiaciones

CONFLICTO DE INTERESES

Sin conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Vásquez O, Daniela S, Aruquipa C, Daniela A. Cáncer y Alimentación. Rev Actual Clínica. 2014;42:2225–9.

2. Organización mundial de la salud (OMS). Las 10 principales causas de defunción [Internet]. 2018 [cited 2019 May 11]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Pou SA, Niclis C, Aballay LR, Tumas N, Román MD, Muñoz SE, et al. Cáncer y su asociación con patrones alimentarios en Córdoba (Argentina). *Nutr Hosp*. 2014;29(3):618–28.
4. OMS | Cáncer. WHO. 2017;
5. Shareck M, Rousseau M-C, Koushik A, Siemiatycki J, Parent M-E. Inverse Association between Dietary Intake of Selected Carotenoids and Vitamin C and Risk of Lung Cancer. *Front Oncol*. 2017;7(February):1–12.
6. Ca VV, Me CFG. La nutrición en la inmunidad y el cáncer *Nutrition in Immunity and Cancer*. 2014;51:30–6.
7. Datos sobre la vitamina C. Natl Institutes Heal.
8. Clave P. *Nutrición Humana y Dietética*. 2015;19(4):238–45.
9. Jane Higdon. Vitamina C | Linus Pauling Institute | Oregon State University [Internet]. 2013 [cited 2019 Feb 26]. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-C>
10. Cuáles son los alimentos más ricos en vitamina C - BBC Mundo.
11. Owen, Judith A. Punt, Jenni. Stranford, Sharon A. Jones PP. *KUBY Inmunología*. 7th ed.
12. Vitamina C | Linus Pauling Institute | Oregon State University.
13. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: An update. *Nutr Rev*. 2008;66(5):237–49.
14. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. Cancer. 2008. p. 566.
15. Síntesis del ácido ascórbico : vitamina c en plantas y animales.
16. Center U of MM. Vitamina C.
17. Sasazuki, Hayashi, Nakachi, Sasaki, Tsubono, Okubo, et al. Protective Effect of Vitamin C on Oxidative Stress: a Randomized Controlled Trial. *Int J Vitam Nutr Res* [Internet]. 2008 May 14 [cited 2019 Feb 26];78(3):121–8. Available from: <https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/0300-9831.78.3.121>
18. Berenguer A, Quiro R, Agudo A, Gonza CA. Dietary sources of vitamin C , vitamin E and specific

carotenoids in Spain. 2017;(2004):1005–11.

19. Vitamina C : qué es, dosis diaria, alimentos, beneficios que tiene.
20. National Cancer Institute. Dosis altas de vitamina C —Versión para pacientes [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 29]. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/mca/paciente/vitamina-c-pdq#link/_17.
21. Oregon State University. Vitamina C | Linus Pauling Institute [Internet]. [cited 2019 Apr 29]. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-C>
22. MedlinePlus. Hematocrito: Información en MedlinePlus sobre pruebas de laboratorio [Internet]. [cited 2019 Feb 26]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/hematocrito/>
23. Clinic M. Análisis de CA 125 [Internet]. 23 de octubre. 2018. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/ca-125-test/about/pac-20393295>
24. National Cancer Institute. Comprehensive Cancer Information [Internet]. [cited 2019 Feb 26]. Available from: <https://www.cancer.gov/>
25. Canadian Cancer Society. Cancer antigen 15-3 (CA15-3) test [Internet]. [cited 2019 Feb 26]. Available from: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/cancer-antigen-15-3-ca-15-3/?region=ab#ixzz5fzp67ANH>
26. Du Clos TW. La Proteína C Reactiva y la Respuesta Inmune [Internet]. abirl. 2002. Available from: <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/alerg94web.htm>
27. National Cancer Institute. Definition of BUN - NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2019 Feb 26]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/bun>
28. National Cancer Institute. Definition of uric acid - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2019 Feb 26]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/uric-acid>
29. National Cancer Institute. Dosis altas de vitamina C —Versión para pacientes [Internet]. [cited 2019 Feb 26]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/mca/paciente/vitamina-c-pdq>
30. H.D. R, J.J. C, M.J. G, N.H. R, J.R. M-M, P. T. A pilot clinical study of continuous intravenous

ascorbate in terminal cancer patients. *P R Health Sci J* [Internet]. 2005;24(4):269–76. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=44730654>

31. Small D, Cohen V, Robitaille L, Kavan P, Agulnik J, Melnychuk D, et al. High-Dose Intravenous Vitamin C Combined with Cytotoxic Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Phase I-II Clinical Trial. *PLoS One*. 2015;10(4):e0120228.
32. Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegle P, Bertrais S, et al. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer* [Internet]. 2005 Aug 20 [cited 2019 Feb 26];116(2):182–6. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.21058>
33. Neuhouser ML, Kristal AR, Patterson RE, Goodman PJ, Thompson IM. Dietary Supplement Use in the Prostate Cancer Prevention Trial: Implications for Prevention Trials. *Nutr Cancer* [Internet]. 2001 Jan [cited 2019 Feb 26];39(1):12–8. Available from:
http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1207/S15327914nc391_2