



Original

Consumo de micronutrientes y tumores de vías urinarias en Córdoba, Argentina

María Dolores Román¹, Florencia Inés Roqué², Sonia Edith Muñoz¹, María Marta Andreatta³, Alicia Navarro² y María del Pilar Díaz²

¹Instituto de Biología Celular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. CONICET. ²Escuela de Nutrición. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. ³Centro de Investigaciones y Estudios sobre Cultura y Sociedad, Universidad Nacional de Córdoba. CONICET.

Resumen

Introducción: Los micronutrientes contenidos en los alimentos de consumo habitual integran el modelo de red causal del cáncer aunque su evaluación conjunta es compleja debido a la interdependencia en el consumo habitual. Diversos estudios reportaron que ciertos nutrientes pueden modificar el riesgo de desarrollar tumores de vías urinarias (TVU), aunque dicha evidencia es aún limitada.

Objetivo: Identificar asociaciones entre el consumo de vitaminas A, E, B6, C, fósforo, selenio y zinc procedentes de la dieta, y la presencia TVU en Córdoba, Argentina, entre 1999 y 2008, considerando la multicolinealidad entre sus consumos.

Métodos: Se realizó un estudio caso-control que incluyó 129 casos con TVU confirmados histopatológicamente y 257 controles. Se administró a cada sujeto un formulario de frecuencia alimentaria previamente validado. La ingesta de vitaminas A, E, B6 y C, fósforo, selenio y zinc fueron las variables de interés, presentando alta correlación entre sí y provocando colinealidad. Por ello, fueron ajustados modelos de regresión logística múltiple y su adaptación ante la presencia de correlación vía estimación Ridge, para la obtención de los odds ratio (OR), previa inclusión de las covariables sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), estrato socioeconómico, exposición ocupacional a carcinógenos, consumo de tabaco y consumo calórico.

Resultados: Las vitaminas E y B6 evidenciaron un leve efecto protector (OR: 0,943, IC 95% 0,897-0,998 y OR: 0,730, IC 95% 0,457-1,167). El selenio resultó ligeramente promotor (OR: 1,012, IC 95% 1,001-1,023).

Conclusión: Considerando la multicolinealidad es posible detectar de manera más precisa la modulación que algunos micronutrientes ejercen sobre el riesgo de TVU.

(Nutr Hosp. 2013;28:943-950)

DOI:10.3305/nh.2013.28.3.6449

Palabras clave: *Micronutrientes. Tumores de vías urinarias. Estudio caso-control. Colinealidad. Córdoba (Argentina).*

Correspondencia: María del Pilar Díaz.

Escuela de Nutrición. Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Nacional de Córdoba.
Jerónimo Cardan, 5721, Villa Belgrano X5147AFC.
Córdoba, Argentina.
E-mail: pdiaz@fcm.unc.edu.ar

Recibido: 24-I-2013.

Aceptado: 28-I-2013.

MICRONUTRIENTS INTAKE AND URINARY TRACT TUMORS IN CÓRDOBA, ARGENTINA

Abstract

Introduction: Micronutrients content of habitually consumed foods comprise a causal network model of cancer, but the evaluation of their effect on this pathology represents a great challenge because of the interdependence in their usual consumption. Several studies reported that nutrients can modify the urinary tract tumors (UTT) risk, although such evidence is still limited.

Objective: To identify associations between dietary vitamins A, E, B6, C, phosphorus, selenium and zinc intakes and the presence of UTT in Córdoba, Argentina, considering the multicollinearity caused by the interdependence of their consumption.

Methods: A case control study was carried out including 129 cases with incident histopathologically confirmed UTT and 257 controls. A food frequency questionnaire previously validated was administrated to each subject. Dietary intakes of vitamins A, E, B6, C, phosphorus, selenium and zinc were the variables of interest, each showing high correlation with each other and thus, causing collinearity. So, multiple logistic regression models were adjusted and their adaptation to the presence of correlation, Ridge regression, to obtain the odds ratio (OR). The models included terms of sex, age, body mass index (BMI), socioeconomic status, occupational exposure to carcinogens, tobacco consumption and caloric intake as covariates.

Results: Vitamin E and vitamin B6 showed a slight protective effect (OR: 0.943, CI 95% 0.897-0.998 and OR: 0.730 CI 95% 0.457-1.167). Selenium was slightly promoter (OR: 1.012 CI 95% 1.001-1.023).

Conclusion: When multicollinearity is considered in the model, it is possible to obtain more accurate estimates of the modulation that some micronutrients have on the risk of UTT more precisely.

(Nutr Hosp. 2013;28:943-950)

DOI:10.3305/nh.2013.28.3.6449

Key words: *Micronutrients. Urinary tract tumors. Case-control study. Collinearity. Córdoba (Argentina).*

Abreviaturas

TVU: Tumores de vías urinarias.
OR: Odds ratio.
IC: Intervalo de confianza.
IMC: Índice de masa corporal.

Introducción

En las últimas décadas, el aumento de la urbanización y el envejecimiento poblacional condujeron a transformaciones en el perfil epidemiológico con un progresivo aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles¹. Este proceso de transición epidemiológica se acompaña de cambios en los patrones alimentarios, proceso conocido como transición nutricional, que se caracteriza por un aumento del consumo de alimentos ricos en grasas saturadas y azúcares simples y una disminución de alimentos vegetales, fuente de numerosos micronutrientes con funciones específicas en el organismo. Se estima que este desbalance en la alimentación, sumado a otras características del estilo de vida actual de los individuos, como el sedentarismo y el consumo de tabaco, favorece el incremento del riesgo de padecer enfermedades crónicas no trasmisibles como el cáncer².

El cáncer es una enfermedad multicausal, influenciada por numerosos factores genéticos y ambientales entre los cuales la dieta juega un rol importante³. A nivel mundial, los tumores de vejiga representan el cuarto tipo de cáncer más común en la población masculina, mientras que en el sexo femenino es menos frecuente⁴. Asimismo, en la Provincia de Córdoba, Argentina, la tasa de incidencia específica estandarizada por edad es 13,28 por 100.000 personas/año en hombres aunque en mujeres no figura entre los diez más incidentes⁵.

Estudios previos a la presente investigación, mostraron que el consumo de carnes magras, algunos cereales y derivados y aceites vegetales protegerían del desarrollo de estos tumores, mientras que algunas carnes grasas y procesadas, como así también el consumo prolongado de edulcorantes, podrían incrementar el riesgo⁶.

Diversos estudios han sugerido que ciertos micronutrientes contenidos en los alimentos, al ser metabolizados y excretados a través de la orina, tendrían un potencial efecto modulador del riesgo en la carcinogénesis del tracto urinario⁷. Si bien la evidencia epidemiológica es aún controvertida, algunas investigaciones destacan la importancia del rol que estos componentes tienen sobre la diferenciación de las células epiteliales, la metilación del ADN y la anti-oxidación³.

Se ha reportado que las vitaminas A, E, C y B6, podrían disminuir el riesgo de desarrollar procesos neoplásicos en las vías urinarias. La vitamina A es importante para la diferenciación celular⁸, mientras que las vitaminas E y C son capaces de neutralizar el daño de las especies reactivas de oxígeno sobre el ADN e inhibir la formación de nitrosaminas, a la vez que

mejoran la función inmune⁹. La vitamina B6 ha sido relacionada a una disminución del riesgo mediante la reducción de la proliferación celular, la angiogénesis, el estrés oxidativo, la inflamación, y la síntesis de óxido nítrico¹⁰.

Algunos estudios sugieren que el selenio puede disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga, a través de mecanismos relacionados a selenoproteínas, además de las propiedades antioxidantes que regulan la apoptosis, la reparación del ADN, y el metabolismo carcinogénico¹¹. El fósforo ha sido asociado al cáncer urotelial en escasos estudios. Aunque el efecto de este mineral sobre la tumorigénesis es aún controvertido según la evidencia epidemiológica existente, el estudio del mismo merece atención debido a su relevancia como constituyente del ADN, ARN y ATP, como así también de las membranas celulares¹². El zinc es otro micronutriente importante por su función como cofactor de numerosas enzimas relacionadas a la inhibición de la producción de radicales libres y la reparación del ADN¹³. Sin embargo, la evidencia acerca de la posible relación entre la ingesta dietética de zinc y el riesgo de tumorigénesis urotelial, resulta aún limitada.

El estudio del consumo alimentario de una población involucra aspectos complejos que van desde lo metodológico propiamente dicho, hasta el análisis de los roles que ésta posee en el proceso de salud-enfermedad. La composición de la alimentación de las poblaciones es variada y aporta numerosos nutrientes en forma simultánea, por lo tanto, para estudiar su efecto sobre la salud, resulta conveniente utilizar alguna metodología que contemple la interdependencia entre las covariables que representan sus consumos a fin de evitar interpretaciones incorrectas de los coeficientes estimados¹⁴.

Con el objetivo de investigar acerca del efecto de la ingesta de micronutrientes en el riesgo de desarrollar tumores de vías urinarias, este trabajo se propuso analizar las asociaciones entre el consumo de vitaminas A, E, B6, C, fósforo, selenio y zinc provenientes de alimentos de consumo habitual y la presencia de tumores de vías urinarias, en pacientes de hospitales públicos y privados de Córdoba entre 1999 y 2008, contemplando la interdependencia entre el consumo concomitante de dichos nutrientes.

Materiales y método

Se llevó a cabo un estudio caso-control en Córdoba, Argentina. El grupo de casos estuvo constituido por 129 pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de tumores incidentes en las vías urinarias (CIE10: C65, C66, C67) diagnosticados entre 1999 y 2008, atendidos en los principales hospitales públicos y privados de la Ciudad de Córdoba. Los pacientes fueron seleccionados de las consultas externas del Servicio de Urología de las instituciones de salud mencionadas, siendo excluidos aquellos que presentaran diagnósticos

previos de neoplasias malignas en otros sitios y aquellos que no fueran residentes de la ciudad de Córdoba.

El grupo control estuvo formado por 257 pacientes atendidos en las mismas instituciones y en el mismo período que los casos. Los controles fueron seleccionados a partir de la revisión de las historias clínicas de los servicios de Clínica Médica, siendo escogidos aquellos que tuvieran residencia habitual en la ciudad de Córdoba y que presentaran igual sexo y edad (± 5 años) que los casos. Los pacientes del grupo control habían sido admitidos en los hospitales mencionados por presentar alguna enfermedad aguda, no neoplásica ni del tracto urinario (51% por enfermedades osteoarticulares; 19% por controles de rutina; 7% por emergencias tales como infecciones, dolor abdominal agudo, intoxicación o migrañas; 4% por enfermedad cardiovascular; 3% por enfermedades respiratorias; 3% por hernias y el 13% restante por otras causas como cirugías menores, controles oftalmológicos, enfermedades de la piel y várices).

Una vez seleccionados los casos y controles, fueron contactados personalmente en el momento de su consulta en el hospital o telefónicamente en su domicilio para ser invitados a participar voluntariamente en el estudio. Cada paciente que aceptó formar parte de la investigación, fue entrevistado personalmente por un encuestador entrenado. Las entrevistas se llevaron a cabo en una sala destinada a tal fin, dentro de la institución de salud de origen de cada paciente en un día y horario previamente pactado de manera conjunta entre el entrevistador y el entrevistado. Antes de comenzar a responder la encuesta, cada paciente firmó el consentimiento informado.

Para determinar la frecuencia de exposición en el pasado a los factores de riesgo considerados se utilizó un cuestionario de frecuencia cuali-cuantitativa de alimentos ya validado para otros estudios epidemiológicos sobre la relación dieta-cáncer en la región¹⁵. En el momento de la entrevista se preguntó a los pacientes acerca de la cantidad y frecuencia de consumo habitual de alimentos y bebidas en los cinco años previos al diagnóstico en los casos y al momento de la encuesta en los controles. Fueron excluidos del estudio aquellos sujetos que, por motivos religiosos, culturales o por enfermedad, manifestaron haber modificado su alimentación habitual durante un lapso mayor a 1 año.

Para precisar el tamaño de las porciones se empleó un atlas fotográfico de alimentos también validado¹⁶. Se calculó el consumo promedio diario en gramos de cada alimento y se estimó la ingesta de vitaminas A (g), E (mg), C (mg) y B6 (mg), de fósforo (mg), selenio (g) y zinc (mg), así como el consumo calórico total mediante la utilización del software Nutrio 2¹⁷. Otros datos obtenidos a partir de la encuesta fueron el estrato socio-económico determinado en función del nivel de estudios alcanzados y la situación ocupacional, el índice de masa corporal (IMC), el hábito de fumar (presencia del hábito, duración del mismo en años y el número de cigarrillos fumados por día), y la exposición ocupacional a carcinógenos (considerando si trabajó en

industrias de riesgo tales como textil, caucho, carbón, colorantes, cuero, herbicidas, automotor, plástico y químicos).

Para la estimación de los odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%), se ajustaron modelos de regresión logística múltiple incluyendo las variables sexo, edad, IMC, estrato socio-económico, exposición ocupacional a carcinógenos, hábito de fumar y consumo calórico. La ingesta de vitaminas A, E, C y B6, de fósforo, selenio y zinc fue considerada e incluida en los modelos de regresión como variables continuas. Se estimaron los coeficientes de correlación de Pearson entre dichas ingestas. Debido a los valores significativos de los coeficientes de correlación, las estimaciones de las medidas de asociación entre la presencia de la enfermedad y la ingesta de los micronutrientes (ORs) fueron corregidos en los modelos de regresión logística múltiple usando estimación Ridge. Este modelo estima correctamente los riesgos y conduce, por ende, a inferencias confiables, ya que un modelo de regresión logística clásico no permite que sus variables presenten codependencia entre sí¹⁸. Los ajustes fueron llevados a cabo para el modelo original (logística múltiple) y para aquel que incorpora la corrección por la colinealidad entre las covariables.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software Stata 11.2 (Statacorp LP. College Station, TX: USA).

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las normas éticas internacionales para investigaciones en poblaciones humanas, y fue aprobado por los Comités Institucionales de Ética en Investigaciones en Salud y por el Consejo de Evaluación Ética de Investigación en Salud de la Provincia de Córdoba.

Resultados

Las características bio-socio-culturales de los sujetos participantes en el estudio se resumen en la tabla I. Los individuos fueron, en su mayoría, de sexo masculino y mayores de 55 años. La distribución de los casos según nivel socioeconómico fue similar en los tres estratos, mientras que aproximadamente el 50% de los individuos controles perteneció a un estrato socioeconómico alto. La mayoría de los sujetos en el presente estudio mostró un consumo calórico promedio diario superior a 2.650 kcal. Más de la mitad de casos y controles presentó algún grado de sobrepeso, observándose además que ningún participante presentó bajo peso.

Con respecto al hábito de fumar, se encontró que en el grupo con la enfermedad la proporción de fumadores fue cuatro veces superior a los no fumadores, mientras que en el grupo control esta relación fue 2:1. Del mismo modo, se observó que, entre los fumadores de ambos grupos, hubo una proporción mayor de casos que mantuvo el hábito de fumar por más de 20 años. Sin embargo, al analizar la cantidad promedio de cigarrillos diarios consumidos, la mayoría consumía menos

Tabla I
Distribución de las características bio-socio-culturales. Estudio caso-control, Córdoba 1999-2008

Variables	Casos	N%	Controles	OR [†]	IC 95%
<i>Sexo</i>					
Femenino	25 (19,4%)		84 (32,7%)	1	
Masculino	104 (80,6%)		173 (67,3%)	2,01	1,22-3,36
<i>Edad (años)</i>					
< 55	30 (23,3%)		88 (33,3)	1	
55-65	47 (36,4%)		88 (33,3)	1,58	0,92-2,71
> 65	52 (40,3%)		88 (33,3)	1,59	0,93-2,74
<i>Estrato socioeconómico</i>					
Alto	45 (34,9%)		118 (45,9%)	1	
Medio	43 (33,3%)		75 (29,2%)	1,50	0,90-2,49
Bajo	41 (31,8%)		64 (24,9%)	1,68	0,99-2,83
<i>IMC</i>					
< 24,9 (Saludable)	49 (38,0%)		110 (42,8%)	1	
25-29,9 (Pre-obesidad)	54 (41,8%)		109 (42,4%)	1,11	0,69-1,77
> 30 (Obesidad)	26 (20,2%)		38 (14,8%)	1,53	0,84-2,80
<i>Consumo calórico (kcal)</i>					
< 2.650	31 (24,0%)		86 (33,3%)	1	
2.650-3.760	49 (37,9%)		86 (33,3%)	1,58	0,92-2,71
> 3.760	49 (37,9%)		85 (33,3%)	1,59	0,93-2,74
<i>Exposición ocupacional</i>					
Sin exposición	95 (73,6%)		212 (82,5%)	1	
Con exposición	34 (26,4%)		45 (17,5%)	1,68	1,02-2,80
<i>Hábito de fumar</i>					
No, nunca	23 (17,8%)		96 (37,3%)	1	
Sí, alguna vez	106 (82,2%)		161 (62,6%)	2,75	1,64-4,61
<i>Duración del hábito</i>					
≤ 20 años	29 (27,4%)		86 (53,4%)	1,40	0,75-2,61
> 20 años	77 (72,7%)		75 (46,6%)	4,28	2,45-7,46
<i>Cantidad de cigarrillos</i>					
≤ 20 unidades/día	83 (78,3%)		130 (80,7%)	2,66	1,56-4,53
> 20 unidades/día	23 (21,7%)		31 (19,2%)	3,09	1,53-6,27

[†]Estimaciones crudas de OR.

de 20 cigarrillos por día. El hábito de fumar mostró un fuerte efecto promotor de la patología (OR: 2,75; IC 95%: 1,64-4,61). Asimismo, la exposición ocupacional a carcinógenos mostró una asociación positiva con dicho riesgo (OR: 1,68; IC 95%: 1,02-2,80).

La tabla II muestra la ingesta media y desviación estándar de los micronutrientes estudiados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles.

Los coeficientes de correlación de Pearson (tabla III) indicaron asociación lineal bivariada. Los valores obtenidos muestran una fuerte correlación entre el fósforo, el selenio y las vitaminas A y B6, como así también entre el zinc y los restantes micronutrientes, a excepción de la vitamina C.

La tabla IV muestra los valores estimados de OR y sus respectivos intervalos de confianza obtenidos de

los modelos de regresión logística sin y con corrección por estimación Ridge.

La presencia de tumores de vías urinarias no mostró asociaciones significativas con el consumo de vitaminas A, C, fósforo y zinc. Sin embargo, la vitamina B6 reveló una asociación inversa leve cuando se estimó el riesgo con un modelo de regresión logística clásico ajustado por edad, sexo, IMC, consumo calórico, hábito de fumar y exposición ocupacional a carcinógenos (OR: 0,734, IC 95%: 0,451-1,138). Utilizando las mismas variables de ajuste, la estimación del riesgo mediante corrección Ridge evidenció la misma tendencia levemente protectora de la vitamina B6 (OR: 0,678, IC 95%: 0,262-1,752). La vitamina E, mostró un leve efecto protector cuando no se consideró la colinealidad entre las ingestas de los restantes micronutrientes pero no evidenció efecto alguno bajo el modelo de regresión

Tabla II
Ingestas promedio y desviación estándar de las ingestas de vitaminas y minerales. Estudio caso-control, Córdoba 1999-2008

	Casos Media (DE)	Controles Media (DE)	<i>p</i> < 0,05
Vitamina A (µg)	2.409,66 (1.497,18)	2.598,61 (1.928,91)	0,811
Vitamina E (mg)	8,06 (4,11)	8,733 (4,41)	0,269
Vitamina B6 (mg)	1,66 (0,78)	1,71 (0,70)	0,555
Vitamina C (mg)	235,14 (146,19)	247,16 (170,74)	0,266
Fósforo (mg)	1.735,21 (569,90)	1.624,64 (614,29)	0,366
Selenio (µg)	159,07 (57,15)	144,51 (52,73)	0,275
Zinc (mg)	13,49 (6,15)	13,85 (6,17)	0,791

Ridge. Respecto del consumo de selenio, se encontró una leve asociación positiva estadísticamente significativa entre el consumo de selenio y este tipo de tumores, evidente sólo cuando el enfoque de modelación incorporó la corrección por presencia de multicolinealidad.

Discusión

Este trabajo, realizado con el fin de analizar la asociación entre el consumo de micronutrientes contenidos en la alimentación habitual y el riesgo de desarrollar tumores de vías urinarias, mostró que las vitaminas E y B6 tendrían un efecto protector mientras que una ingesta elevada de selenio incrementaría el riesgo de la patología.

Ante el aumento de la incidencia del cáncer⁴, se han incrementado los estudios que intentan identificar los factores que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad, centrándose muchos de ellos en el análisis de aquellos de origen ambiental. La alimentación, como factor epigenético, adquiere un papel preponderante y su complejidad determina que los nutrientes contenidos en los alimentos de consumo habitual pueden

actuar, mediante diferentes mecanismos, como promotores o protectores en el desarrollo de la patología³.

Desde el punto de vista metodológico es poco frecuente que las investigaciones consideren que los alimentos que integran la dieta habitual de los individuos aporta simultáneamente numerosos nutrientes y que la evaluación del efecto de cada uno de ellos de manera aislada puede ocasionar interpretaciones incorrectas debido a la interdependencia entre sí. De hecho, el consumo vitamínico es un claro exponente de este consumo simultáneo de nutrientes que provocan colinealidad y dificultan el estudio de un patrón claro de su efecto sobre los tumores de vías urinarias. Por ello, el presente trabajo utilizó una metodología estadística que permite analizar simultáneamente la ingesta de varios micronutrientes considerando la multicolinealidad que los mismos generaban.

Los resultados de este trabajo concuerdan con la mayoría de las investigaciones que afirman que el riesgo de desarrollar tumores de vías urinarias aumenta con la edad, es más frecuente en el sexo masculino y en los individuos fumadores o que hayan presentado el hábito de fumar en el pasado. Del mismo modo, la exposición ocupacional a sustancias carcinógenas incrementa el riesgo de tumores del tracto urinario³.

En la presente investigación, la ingesta de vitaminas A y C no se asoció al desarrollo de tumores de vías urinarias. Asimismo, Holick *et al.* no encontraron asociación entre ingestas bajas de vitamina A y un riesgo incrementado de cáncer de vejiga¹⁹. Sin embargo, un estudio caso-control llevado a cabo en España mostró una fuerte asociación inversa entre la ingesta de retinol y el riesgo de este cáncer (OR 0,6, IC 95% 0,4-0,9)²⁰. Del mismo modo, niveles incrementados de retinol plasmático, reducirían el riesgo de la patología (OR 0,57, IC 95% 0,40-0,81)²¹. Un estudio prospectivo sobre el consumo de micronutrientes y el desarrollo de carcinomas uroteliales analizó la ingesta de carotenoides, ya sea aportados por la dieta o suplementados, concluyendo que el cuartil superior de consumo de beta-caroteno ejerce un efecto protector entre individuos fumadores²². Los beta-carotenos han sido descrip-

Tabla III
Estimación de los coeficientes de correlación de Perason entre los consumos de micronutrientes. Estudio caso-control, Córdoba 1999-2008

	Vitamina A	Vitamina E	Vitamina B6	Vitamina C	Fósforo	Selenio	Zinc
Vitamina A	1						
Vitamina E	0,297	1					
Vitamina B6	0,537*	0,361*	1				
Vitamina C	0,204	0,021	0,181	1			
Fósforo	0,483*	0,341*	0,837*	0,167	1		
Selenio	0,369*	0,316	0,667*	0,159	0,709*	1	
Zinc	0,382*	0,378*	0,666*	0,192	0,698*	0,708*	1

*Nivel de significación $\alpha = 0,05$.

Tabla IV
Riesgos estimados para la presencia de tumores de vías urinarias y consumo de micronutrientes obtenidos por regresión logística múltiple y regresión Ridge. Estudio caso-control, Córdoba 1999-2008

	Modelo de regresión clásico				Modelo de regresión Ridge			
	Coefficiente (b)	OR ^a	IC 95%	p < 0,05	Coefficiente (b)	OR ^a	IC 95%	p < 0,05
<i>Micronutrientes</i>								
Vitamina A	0,0030	1,003	(0,999-1,001)	0,521	-0,0010	0,999	(0,999-1,000)	0,909
Vitamina E	-0,0587	0,943	(0,897-0,998)	0,05	0,0010	1,001	(0,905-1,107)	0,982
Vitamina B6	-0,3092	0,734	(0,451-1,138)	0,124	-0,3886	0,678	(0,262-1,752)	0,423
Vitamina C	-0,0010	0,999	(0,998-1,001)	1,497	-0,0020	0,998	(0,995-1,002)	0,427
Fósforo	0,0000	1	(0,999-1,001)	0,325	-0,0010	0,999	(0,998-1,001)	0,797
Selenio	6,9117	1,004	(0,999-1,009)	0,099	0,0119	1,012	(1,001-1,023)	0,025
Zinc	-0,0243	0,976	(0,936-1,018)	0,264	0,0000	1	(0,999-1,000)	0,99

^aModelo de Regresión Logística Clásico ajustado por sexo, edad, IMC, exposición ocupacional, estrato socioeconómico, hábito de fumar y consumo calórico.

^bModelo de Regresión Ridge ajustado por sexo, edad, IMC, exposición ocupacional, estrato socioeconómico, hábito de fumar y consumo calórico.

tos como protectores de la carcinogénesis debido a sus propiedades antioxidantes, evitando el daño oxidativo de los radicales libres sobre las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos²³.

Asimismo, la vitamina C es un antioxidante con capacidad para prevenir la formación de nitrosaminas y otros compuestos relacionados con la carcinogénesis. Sin embargo, la evidencia epidemiológica del efecto de esta vitamina sobre el desarrollo de tumores de vías urinarias es aún controvertido^{22,23}.

Los resultados del presente estudio mostraron que dietas ricas en vitamina E disminuyen el riesgo de desarrollar tumores uroteliales, aunque dicho efecto no es estadísticamente significativo cuando se estima su OR vía estimación Ridge. La vitamina E incluye un grupo de ocho compuestos estructuralmente relacionados: alfa, beta, gamma y delta tocoferol y alfa, beta, gamma y delta tocotrienol, de los cuales el gamma tocoferol es el que presenta mayores efectos anticancerígenos por su capacidad antioxidante y antiinflamatoria²⁴. Diversos estudios observacionales que han investigado los efectos de la vitamina E sobre el riesgo de cáncer de vejiga asociaron una disminución del riesgo con altas ingestas de esta vitamina²⁵ así como también con elevadas concentraciones plasmáticas de alfa-tocoferol²⁰. Sin embargo, otras investigaciones no encontraron tal asociación²².

En esta investigación se identificó un efecto protector leve de la vitamina B6. Si bien algunos estudios epidemiológicos no asociaron la ingesta de vitamina B6 con el riesgo de cáncer de vejiga²⁵, existen otros estudios que apoyan la hipótesis de que la vitamina B6 podría disminuir el riesgo de desarrollar tumores de vías urinarias (OR 0,6, IC 95% 0,4-0,8)²⁰. El comportamiento de la vitamina B6 en la modulación del proceso carcinogénico ha sido ampliamente estudiado en el desarrollo del cáncer de colon. Altos niveles plasmáticos de esta vitamina han sido inversamente asociados con el riesgo de desarrollar adenoma colorrectal (OR

0,71, IC 95% 0,45-1,13) para el tercil más bajo y (OR 0,44, IC 95% 0,26-0,74) para el tercil más alto²⁶. Modelos experimentales en ratones sugieren que la ingesta de esta vitamina reduce la proliferación celular, el estrés oxidativo, la producción de óxido nítrico y la angiogénesis²⁶. La deficiencia de vitamina B6 ha sido asociada con el aumento del riesgo de cáncer colorrectal debido a aberraciones en la síntesis, reparación y metilación de ADN. Dada la ubicuidad de estas reacciones, sería de esperar similares acciones en la tumorigénesis de vías urinarias¹⁰.

Entre los minerales, el fósforo posee importantes funciones fisiológicas y estructurales en la mineralización del hueso y es un componente esencial de los ácidos nucleicos y las membranas celulares. El papel de este mineral sobre el desarrollo del cáncer de vías urinarias ha sido escasamente abordado por estudios epidemiológicos que, o bien coinciden con los resultados del presente estudio al no encontrar asociación alguna²⁵, o indican que existe una asociación positiva aunque no estadísticamente significativa (OR 1,82; IC 95% 0,95-3,49) en este tipo de tumores¹². Este último trabajo citado analizó también el efecto conjunto de varios micronutrientes: calcio, fósforo, vitamina D y magnesio. Los resultados indicaron que aquellos individuos con baja ingesta de magnesio y elevada ingesta de calcio y fósforo presentaban un riesgo mayor de desarrollar cáncer de vejiga. Del mismo modo, una ingesta elevada de fósforo combinada con una baja ingesta de vitamina D, incrementaría el riesgo en hombres¹². Estos resultados confirman la necesidad de considerar el efecto conjunto de los micronutrientes sobre el riesgo de cáncer debido a la importancia que cobra el adecuado balance entre los mismos. La relación entre el metabolismo de los micronutrientes mencionados dificulta separar el efecto de cada uno de ellos sobre el riesgo de desarrollar cáncer.

Por otra parte, el zinc desempeña un papel importante como cofactor de numerosas enzimas involucra-

das en la inhibición de la producción de radicales libres y la reparación del ADN¹³ por lo tanto, la deficiencia de zinc podría contribuir al daño oxidativo e incrementar el riesgo de cáncer. Bajas concentraciones plasmáticas de zinc han sido asociadas a un mayor riesgo de cáncer urotelial²⁷. Si bien en estudios observacionales prospectivos no se ha encontrado asociación entre la ingesta de zinc procedente de la alimentación y riesgo de cáncer de vejiga¹², estudios experimentales sugieren que la quimioprevención podría resultar útil para disminuir el riesgo de cáncer urotelial mediante la administración de megadosis de este mineral en combinación con vitaminas A, B6, C y E^{28, 29}.

Los resultados de la presente investigación muestran que existe un incremento de riesgo conforme aumenta la ingesta de selenio (el riesgo incrementa en un 1,2% por cada microgramo de selenio ingerido). A pesar del papel antioxidante que este elemento traza cumple dentro del organismo, su asociación como promotor o protector en el desarrollo de tumores de vías urinarias es aún controversial. Algunos investigadores encontraron un efecto protector leve entre la ingesta de este mineral y el riesgo de desarrollar tumores de vías urinarias³⁰. Las altas concentraciones séricas de este oligoelemento, así como también sus altos niveles en faneras, han sido asociadas inversamente a la patología. Dicha relación se observa sobre todo en mujeres, posiblemente debido a las diferencias en los mecanismos de acumulación y excreción entre el sexo femenino y masculino¹¹. Otro estudio caso-control que analizó la concentración de selenio en las uñas de los pies indicó que, si bien parece no estar directamente relacionados con la población general, el selenio podría disminuir el riesgo de ciertos fenotipos moleculares del tumor (p53-positivos) o en subgrupos específicos de la población (ej. mujeres o fumadores)³¹. Lin et al. (2009), midieron la presencia de elementos traza en orina, encontrando que las concentraciones de selenio y zinc en los pacientes con cáncer de vejiga fueron significativamente superiores que en los controles. Dichos micronutrientes podrían estar relacionados a la proliferación de las células cancerosas de la vejiga³².

La biodisponibilidad de selenio difiere según su incorporación en la dieta provenga de diferentes fuentes tales como cereales, carne o pescado, por lo que las concentraciones sanguíneas de selenio se relacionan de manera diferente a su ingesta total³³. Otro aspecto a considerar es la distinta concentración en los suelos debido a la utilización de fertilizantes con selenio. Dicha práctica agrícola de suplementación modifica la composición de los suelos y de los alimentos³⁴ tornando dificultosa la tarea de valorar el consumo real de este micronutriente y así estimar el riesgo de desarrollar la patología en estudio en relación al consumo habitual.

De acuerdo a lo presentado, la estimación del efecto de la ingesta de micronutrientes sobre el riesgo de desarrollar tumores de vías urinarias requiere un enfoque que considere la complejidad de la alimentación y la variedad de factores ambientales que actúan modifi-

cando el proceso salud-enfermedad. Si bien el presente estudio presenta la limitación de su casuística aún pequeña, resulta importante la utilización de una metodología que contemple la covariación existente debido al aporte simultáneo de nutrientes presentes en los alimentos de consumo habitual.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de las siguientes instituciones de salud para la identificación de los casos y controles: Hospital Nacional de Clínicas, Hospital Córdoba, Hospital San Roque, Hospital Militar, Hospital Aeronáutico, Hospital Privado, Clínica Sucre y Clínica Reina Fabiola. María Dolores Román agradece la beca de doctorado otorgada por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Referencias

1. Popkin BM. An overview on the nutrition transition and its health implications: the Bellagio meeting. *Public Health Nutrition*. 2002; 5:93-103.
2. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos 916. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: Informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. Ginebra, 2003, pp. 24-5.
3. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Bladder Cancer. In: Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer. A Global Perspective. Washington DC: AICR; 2007. pp. 312-4.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2010. [Consultado: 11 Diciembre 2011]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
5. Díaz MP, Corrente JE, Osella AR, Muñoz SE, Aballay LR. Modeling spatial distribution of cancer incidence in Cordoba, Argentina. *Applied Cancer Research* 2010; 30 (2): 245-52.
6. Andreatta MM, Navarro A, Muñoz SE, Aballay LR, Eynard AR. Dietary patterns and food groups are linked to the risk of urinary tract tumors in Argentina. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19 (6): 478-84.
7. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3 (6): 327-40.
8. Zou C, Ramakumar S, Qian L, Zo C, Zang R, Wang J, Grossman HB, Lotan R, Liebert M. Effect of retinoic acid and interferon alpha-2a on transitional cell carcinoma of bladder. *J Urol* 2005; 173: 247-51.
9. Jacobs E, Henion A, Briggs P, Connell C, McCullough M, Jonas C, Rodríguez CR, Calle EE, Thun MJ. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a Large Cohort of US Men and Women. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1002-10.
10. Shen J, Lai C, Mattei J, Ordovas J, Tucker K. Association of vitamin B-6 status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the Boston Puerto Rican Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 337-42.
11. Amaral A, Cantor K, Silverman D, Malats N. Selenium and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2407-15.
12. Brinkman MT, Buntinx F, Kellen E, Dagnelie PC, Van Dongen MC, Muls E, Zeegers MP. Dietary intake of micronutrients and

- the risk of developing bladder cancer: results from the Belgian case-control study on bladder cancer risk. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 469-78.
13. Maret W. Zinc coordination environments in proteins as redox sensors and signal transducers. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 1419-41.
 14. Elmstahl S, Gullberg B. Bias in diet assessment methods consequences of collinearity and measurement errors on power and observed relative risks. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (5): 1071-9.
 15. Navarro A, Osella A, Guerra V, Muñoz S, Lantieri M, Eynard A. Reproducibility and validity of food-frequency questionnaire in assessing dietary intakes and food habits in epidemiological cancer studies in Argentina. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20: 203-8.
 16. Navarro A, Cristaldo P, Eynard A. Atlas fotográfico para cuantificar el consumo de alimentos y nutrientes en estudios nutricionales epidemiológicos en Córdoba, Argentina. *Rev Fac Cienc Med* 2000; 57: 67-74.
 17. Peyrano M, Gigena J, Muñoz S. A computer software system for the analysis of dietary data in cancer epidemiological research. In: Moraes M, Brentani R, Bevilacqua R, eds. International proceedings division. Bologna: Monduzzi Editore. 1998, pp. 381-4.
 18. El-Dereny M, Rashwan NI. Solving multicollinearity problem using Ridge regression models. *Int J Contemp Math Sciences* 2011; 6 (12): 585-600.
 19. Holick CN, De Vivo I, Feskanich D, Giovannucci E, Stampfer M, Michaud DS. Intake of fruits and vegetables, carotenoids, folate, and vitamins A, C, E and risk of bladder cancer among women (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16 (10): 1135-45.
 20. García-Closas R, García-Closas M, Kogevinas M, Malats N, Silverman D, Serra C, Tardón A, Carrato A, Castaño-Vinyals G, Dosemeci M, Moore L, Rothman N, Sinha R. Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43 (11): 1731-40.
 21. Liang D, Lin J, Grossman HB, Ma J, Wei B, Dinney CP, Wu X. Plasma vitamins E and A and risk of bladder cancer: a case-control analysis. *Cancer Causes Control* 2008; 19 (9): 981-92.
 22. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted L, Overvad K, Tjønneland A. Micronutrient intake and risk of urothelial carcinoma in a Prospective Danish Cohort. *European Urology* 2009; 56: 764-70.
 23. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1-40.
 24. Ju J, Picinich S, Yang Z, Zhao Y, Suh N, Kong A, Yang CS. Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols. Review. *Carcinogenesis* 2010; 31 (4): 533-42.
 25. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Prospective study of dietary supplements macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1145-53.
 26. Le Marchand L, Wang H, Selhub J, Vogt TM, Yokochi L, Decker R. Association of plasma vitamin B6 with risk of colorectal adenoma in a multiethnic case-control study. *Cancer Causes Control* 2011; 22 (6): 929-36.
 27. Mazdak H, Yazdekhasti F, Movahedian A, Mirkheshti N, Shafieian M. The comparative study of serum iron, copper, and zinc levels between bladder cancer patients and a control group. *Int Urol Nephrol* 2010; 42 (1): 89-93.
 28. Ashughyan VR, Marihart S, Djavan B. Chemopreventive Trials in Urologic Cancer. *Rev Urol* 2006; 8 (1): 8-13.
 29. Lattouf JB. Chemoprevention in bladder cancer: What's new? *Can Urol Assoc J* 2009; 3 (4): 184-7.
 30. Kellen E, Zeegers M, Buntinx F. Selenium is inversely associated with bladder cancer risk: a report from the Belgian case-control study on bladder cancer. *Int J Urol* 2006; 13 (9): 1180-4.
 31. Wallace K, Kelsey K, Schned A, Morris J, Andrew A, Karagas M. Selenium and Risk of Bladder Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *Cancer Prev Res* 2009; 2 (1): 70-3.
 32. Lin C, Wang L, Shen K. Determining urinary trace elements (Cu, Zn, Pb, As and Se) in patients with bladder cancer. *J Clin Lab Anal* 2009; 23 (3): 192-5.
 33. European Food Safety Authority. Selenium: Scientific Opinions. In: Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. 2006; pp. 65-76.
 34. Arthur JR. Selenium supplementation: does soil supplementation help and why? *Proceedings of the Nutrition Society* 2003; 62: 393-7.