

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας και της δίαιτας στον καρκίνο του προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί σήμερα τη συχνότερη κακοήθη νόσο στους άνδρες του δυτικού κόσμου. Οι αιτίες έναρξης και εξέλιξης της νόσου είναι άγνωστες. Για την ερμηνεία των μεγάλων γεωγραφικών διακυμάνσεων της επίπτωσης του κλινικού καρκίνου του προστάτη, των σημαντικών διαφορών της συχνότητας μεταξύ θανάτων και κλινικού καρκίνου, καθώς και της μεγάλης αύξησης της επίπτωσης της νόσου στους μετανάστες που μετακινούνται από χώρες με χαμηλή σε χώρες με υψηλή συχνότητα καρκίνου προστάτη, έχουν ενοχοποιηθεί περιβαλλοντικοί παράγοντες. Από αυτούς, ύποπτοι για αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου είναι, μεταξύ άλλων, η παχυσαρκία και η δίαιτα δυτικού τύπου με αύξηση της προσλαμβανόμενης ολικής θερμιδικής ενέργειας και των κεκορεσμένων λιπαρών οξέων. Αντίθετα, η κατανάλωση λαχανικών και η πρόσληψη με την τροφή ορισμένων βιταμινών (E και D), μικροθρεπτικών ουσιών και ιχνοστοιχείων (σεληνίου, θυκοπένης και πρωτεϊνών της σόγιας) παίζουν πιθανώς προστατευτικό ρόλο. Η υπόθεση ότι οι διαιτητικές αλλαγές θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη ενισχύεται και από το γεγονός ότι, από όλα τα θηλαστικά, μόνον ο άνθρωπος και ο σκύλος (σε πολύ μικρότερο βαθμό) υποφέρουν από τη νόσο. Και τα δύο είδη είναι τα μοναδικά που άλλαξαν δραματικά τη δίαιτα και τον τρόπο διαβίωσής τους τα τελευταία 15.000 χρόνια της εξέλιξής τους. Εντούτοις, μελέτες ασθενών-μαρτύρων και σειράς απέτυχαν να βρουν μια σταθερή σχέση μεταξύ των προαναφερθέντων ενοχοποιητικών παραγόντων και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των διαθέσιμων κλινικών μελετών οφείλονται κατά πολύ σε ανεπάρκειες μεθοδολογικής φύσεως μετρήσεων και ορισμών, στη χρήση διαφορετικών ερωτηματολογίων, σε προσμέτρηση συγχυτικών παραγόντων, στην ετερογένεια των ασθενών με καρκίνο του προστάτη, σε ανύποπτα συστηματικά λάθη και στην αναδρομική φύση των εν λόγω εργασιών. Παρόλα αυτά, μέχρι να ολοκληρωθούν εκτεταμένες, καλά ελεγχόμενες και τυχαίοποιημένες, προοπτικές μελέτες, θα πρέπει να συστήνονται αλλαγές της δίαιτας και του τρόπου διαβίωσης. Και αυτό, γιατί οι αλλαγές αυτές μπορούν να ελαττώσουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, την υπ' αριθμόν 1η αιτία θανάτου στις δυτικές κοινωνίες, αλλά και την υπ' αριθμόν 1η ή 2η αιτία θανάτου ακόμη και για τους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις χώρες της Δύσης (και ιδιαίτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και τα κράτη της βορειοδυτικής Ευρώπης), ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί την πλέον συχνή κακοήθη νόσο στους άνδρες και τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο.¹ Παρά τις έντονες προσπάθειες διευκρίνισης της παθογένειάς της, η αιτία και οι

παράγοντες που προάγουν τη νόσο δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί. Πάντως, συσσωρεύονται συνεχώς ενδείξεις, που υπαινίσσονται την εμπλοκή κληρονομούμενων, αλλά κυρίως περιβαλλοντικών παραγόντων. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται τα νεότερα δεδομένα αναφορικά με τη σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας, του λίπους της τροφής και της δίαιτας αφενός και του κινδύνου για ανάπτυξη και πρόοδο του καρκίνου του προ-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2003, 20(6):594-608
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2003, 20(6):594-608

Μ.Δ. Μελέκος,
Η.Χ. Μητσογιάννης

Ουρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Λάρισας, Λάρισα

The effects of obesity and diet on
prostate cancer risk

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Δίαιτα
Καρκίνος προστάτη
Μικροθρεπτικές ουσίες
Παχυσαρκία

Υποβλήθηκε 20.4.2003
Εγκρίθηκε 22.5.2003

στάτη αφετέρου, αφού οι περιβαλλοντικοί αυτοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν το σημαντικότερο ρόλο, τουλάχιστον βιβλιογραφικά.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη διαφέρει ανάλογα με τη χώρα και τη φυλή. Στους λευκούς άνδρες των Ηνωμένων Πολιτειών και της Βορειοδυτικής Ευρώπης η επίπτωση της νόσου είναι περίπου 63 ανά 100.000 άνδρες, ενώ στους Αφρο-αμερικανούς της βόρειας Αμερικής ανέρχεται σε 102/100.000. Στους κατοίκους της Άπω Ανατολής η επίπτωση είναι πολύ μικρότερη (κάτω από 10/100.000) και μάλιστα στους Κινέζους είναι ιδιαίτερα χαμηλή (κάτω από 2/100.000 άνδρες).²

Από την άλλη πλευρά, η συχνότητα του λανθάνοντα ή μικροεστιακού καρκίνου του αδένου είναι πολύ υψηλότερη εκείνης του κλινικού: το 30% των ανδρών ηλικίας 50 ετών και το 70–75% εκείνων ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών παρουσιάζουν (στις νεκροτομές) μικροεστιακό καρκίνο. Ωστόσο, η επίπτωση του λανθάνοντα καρκίνου είναι περίπου η ίδια ανά τον κόσμο.³ Για τις μεγάλες γεωγραφικές διακυμάνσεις της επίπτωσης του κλινικού καρκίνου του προστάτη, αλλά και για τη σημαντικότερη διαφορά της συχνότητας μεταξύ κλινικού και λανθάνοντα καρκίνου, ενοχοποιούνται, τουλάχιστον κατά 90%, περιβαλλοντικοί παράγοντες.⁴ Η εμπλοκή του περιβάλλοντος ενισχύεται και από το γεγονός ότι η επίπτωση της νόσου αυξάνεται κατά 3–7 φορές στους μετανάστες από την Ιαπωνία και Κίνα που μετακινούνται στις ΗΠΑ,⁵ όπως αυξάνεται και στους κατοίκους της ίδιας της Ιαπωνίας που υιοθετούν σε ολοένα και μεγαλύτερο ποσοστό τις διατροφικές συνήθειες και τον τρόπο διαβίωσης των δυτικών.^{5,6}

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί αναμφίβολα «ιδανικό στόχο» της επίδρασης του περιβάλλοντος στην ανάπτυξη του. Και αυτό, γιατί η λανθάνουσα περίοδος για να γίνει κλινικά εμφανής είναι μακρά και η επίπτωσή του υψηλή. Επιπλέον, η ύπαρξη διαθέσιμων καρκινικών δεικτών, αναγνωρίσιμων προκαρκινικών βλαβών, αλλά και ομάδων υψηλού κινδύνου, διευκολύνουν τη μακροχρόνια μελέτη μιας πιθανής σχέσης μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων και καρκίνου. Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν ερευνηθεί κατ' επανάληψη και σε μεγάλο αριθμό πειραματικών και κλινικών μελετών, η παχυσαρκία, το διαιτητικά προσλαμβανόμενο λίπος και η δίαιτα φαίνεται να έχουν το σημαντικό-

τερο ρόλο. Οι διατροφικές συνήθειες διαφέρουν ανά την υδρόγειο. Στο δυτικό κόσμο η δίαιτα είναι πλουσιότερη σε κεκορεσμένα ζωικά λίπη, ενώ στην Άπω Ανατολή είναι χαμηλή σε κεκορεσμένα λίπη, αλλά πλούσια σε λαχανικά, φυτικές ίνες και πρωτεΐνες της σόγιας. Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία και η προσλαμβανόμενη ολική θερμιδική ενέργεια κατ' άτομο είναι περισσότερο αυξημένες στους άνδρες της Δύσης από ό,τι σε εκείνους της Ανατολικής Ασίας.

3. ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΑ

Το ανθρώπινο είδος διαχωρίστηκε από τους μεγάλους πιθήκους πριν από περίπου 8.000.000 χρόνια, ενώ ο πρόγονος του σημερινού ανθρώπου, ο *homo sapiens sapiens*, εμφανίστηκε πριν από 150.000 περίπου χρόνια, οπότε και κυριάρχησε. Μέχρι και πριν από 15.000 χρόνια (στα 9/10 δηλαδή της περιόδου ύπαρξης του σημερινού ανθρώπου) ήταν χορτοφάγος, όπως και ο κοντινότερος συγγενής του, ο πυγμαίος χιμπατζής (ο *Boonobo*). Όλα τα θηλαστικά έχουν προστατικό αδένου και από όλα τα θηλαστικά μόνον ο άνθρωπος και, σε πολύ μικρότερο βαθμό, ο σκύλος υποφέρουν από καρκίνο του προστάτη. Η νόσος, δηλαδή, εμφανίζει *ειδικότητα ειδών*.⁷

Από όλα τα θηλαστικά, μόνο τα φυτοφάγα έχουν σπερματοδόχες κύστεις, όπως και ο άνθρωπος, ενώ, αντίθετα, είδη που τρέφονται μόνο με κρέας (π.χ. τα αιλουροειδή) στερούνται σπερματοδόχων κύστεων. Ο *Boonobo* έχει σπερματοδόχες κύστεις, παραμένει φυτοφάγος και δεν παρουσιάζει καρκίνο του προστάτη. Ο άνθρωπος υπήρξε φυτοφάγος, σήμερα είναι βασικά σαρκοφάγος, αλλά η ουσιαστική αλλαγή της διαίτας του συνέβη μόλις πριν από 15.000 χρόνια. Η ύπαρξη, λοιπόν, των σπερματοδόχων κύστεων ποικίλλει ανά είδος και σχετίζεται, ενδεχομένως, με το είδος της τροφής.

Εκτός από τον προστάτη, άλλα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος (όπως ο σπερματικός πόρος, οι βολβουρηθραίοι αδένες, η επιδιδυμίδα ή ακόμη και οι σπερματοδόχες κύστεις) εμφανίζουν σπανιότατα κακοήθεια. Όλοι αυτοί οι αδένες υφίστανται παρόμοιες γενετικές, ηλικιακές και περιβαλλοντικές επιδράσεις. Ο προστάτης όμως παρουσιάζει συχνότατα καρκίνο, επομένως η νόσος εμφανίζει και *ειδικότητα ιστών*.⁷ Η μεγάλη αλλαγή στη δίαιτα έγινε σχετικά πολύ πρόσφατα σε δύο μόνο είδη από όλα τα θηλαστικά, στον άνθρωπο κατά κύριο λόγο και σε μικρότερο βαθμό στο σκύλο. Η αλλαγή αυτή της διαίτας, που συνέβη μόλις πριν από 15.000 χρόνια, έγινε ίσως πολύ γρηγορότερα από ό,τι θα ήταν δυνατό να γίνει βιολογικά ανεκτό. Με διαφορετικά λό-

για, ίσως δεν επιλεχθήκαμε βιολογικά από την πορεία της εξέλιξης να τρώμε με τον τρόπο που τρώμε σήμερα. Οι σημαντικότερες αλλαγές της διατροφής, αλλά και γενικότερα του τρόπου διαβίωσης, που συνέβησαν τις τελευταίες μόνο χιλιετίες της εξέλιξης των ανθρώπων, εμπρικλείουν από τη μια πλευρά τη δραματική αύξηση της κατανάλωσης ζωικών λιπών, κόκκινου κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων, καθώς και τη σημαντική αύξηση του δείκτη μάζας σώματος και του ύψους, και από την άλλη πλευρά την ελάττωση της κατανάλωσης λαχανικών, φρούτων και φυτικών ινών, καθώς και τη θεαματική μείωση της φυσικής δραστηριότητας.

Υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις για συμμετοχή αρκετών παραγόντων της τροφής στην πρόληψη ή ανάπτυξη και πρόοδο του προστατικού καρκίνου. Οι παράγοντες αυτοί φαίνονται στον πίνακα 1.

4. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ - ΔΙΑΙΤΑΣ - ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Ο ορισμός της παχυσαρκίας δεν είναι εύκολος. Στις κλινικές μελέτες, η παχυσαρκία προσδιορίζεται από διάφορες ανθρωπο-σωματομετρικές παραμέτρους, από τις οποίες οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ, Body Mass Index, BMI) και ο λόγος περιμέτρων μέσης-ισχίων (Waist-to-Hip Ratio, WHR). Ο ΔΜΣ αυξάνεται σε αναλογία με την αύξηση των συνολικά προσλαμβανόμενων θερμίδων με την τροφή (με την αυξημένη δηλαδή ολική θερμιδική ενεργειακή πρόσληψη), αλλά και με την αύξηση των θερμίδων από το λίπος της διατροφής.⁸ Η παχυσαρκία αντιπροσωπεύει το υπερβάλλον βάρος και την υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα. Άτομο με ΔΜΣ 25–29,9 kg/m² θεω-

ρείται υπέρβαρο, ενώ με ΔΜΣ ≥ 30 kg/m² παχύσαρκο, αν και τα δεδομένα αυτά εξαρτώνται κατά πολύ από την εθνικότητα και την καταγωγή του. Στην Ινδία, για παράδειγμα, ένας άνδρας με ΔΜΣ 24, που εδώ θεωρείται λεπτός ή εν πάσει περιπτώσει φυσιολογικός, συμπεριλαμβάνεται στους παχύσαρκους. Αυτό συμβαίνει γιατί οι Ινδοί έχουν λεπτότερους μυς (μικρότερη μυϊκή μάζα) από τους Βορειοαμερικανούς και τους Ευρωπαίους, αλλά αναλογικά αυξημένο ενδοκοιλιακό λίπος. Το ενδοκοιλιακό λίπος φαίνεται ότι ήταν αναγκαίο για να αντιμετωπίζονται οι περίοδοι λιμού, όταν η πείνα αποτελούσε αρκετά συνήθη κατάσταση ζωής. Σε μια κοινωνία όμως στην οποία υπάρχει αφθονία τροφίμων, το ενδοκοιλιακό λίπος είναι δυνητικά βλαπτικό και τοξικό. Εκτός από τα προαναφερθέντα, στην παχυσαρκία συνυπάρχει και διαταραχή του ισοζυγίου ενέργειας, δηλαδή δυσαρμονία ανάμεσα στην πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας (βασικός μεταβολισμός, άσκηση). Εξάλλου, στην εμφάνιση της παχυσαρκίας παίζει ρόλο και η κληρονομικότητα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αυξημένη πρόσληψη διατροφικής θερμιδικής ενέργειας και λίπους πιθανόν επηρεάζει τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη.

Η ανάπτυξη του προστάτη και η διατήρηση της λειτουργικής του δραστηριότητας εξαρτώνται από τις ορμόνες του φύλου, ενώ και ο καρκίνος του προστάτη, που είναι ορμονοεξαρτώμενος, σχετίζεται πιθανόν με τα επίπεδα των ορμονών αυτών. Παρατεταμένη χορήγηση τεστοστερόνης σε αρουραίους προάγει το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη.⁹ Από επιδημιολογικές, πάντως, μελέτες δεν έχουν βρεθεί σταθερές διαφορές στις τιμές των φυλετικών ορμονών μεταξύ των ασθενών με καρκίνο και των υγιών-μαρτύρων ανδρών.¹⁰ Σε κλασικές μελέτες σε πειραματόζωα, έχει παρατηρηθεί ότι τα οιστρογόνα παρουσιάζουν σημαντική συνεργική δράση με τα ανδρογόνα και αυτή η συνέργεια έχει ως αποτέλεσμα τον υπερτετραπλασιασμό του βάρους του προστάτη και του περιεχόμενου DNA.^{11,12} Για την ανώμαλη όμως αυτή αύξηση του προστάτη απαιτείται η δραστική μορφή της τεστοστερόνης, η διδροτεστοστερόνη (DHT),^{11,12} ενώ η παρουσία των οιστρογόνων και της απλής, μη δραστικής τεστοστερόνης δεν αυξάνει τον όγκο του αδένος πέρα από τη φυσιολογική του ανάπτυξη. Σήμερα πιστεύεται ότι η μεταβολή της αναλογίας των οιστρογόνων προς τα ανδρογόνα, που λαμβάνει χώρα με την αύξηση της ηλικίας, συμβάλλει ενδεχομένως στην ανώμαλη αύξηση του προστάτη. Με την αύξηση της ηλικίας, ιδιαίτερα μετά την τρίτη δεκαετία της ζωής, τα επίπεδα τόσο της ελεύθερης όσο και της ολικής τεστοστερόνης ελαττώνονται, ενώ εκείνα της σφαιρίνης που συνδέεται με τις ορμόνες του φύλου (Sex Hormone Binding Globulin,

Πίνακας 1. Διαιτητικοί παράγοντες και καρκίνος του προστάτη.

Ευμενείς	Δυσμενείς
Αντιοξειδωτικά	Παχυσαρκία - αυξημένη
Βιταμίνη E	πρόσληψη θερμιδικής ενέργειας
Λυκοπένν	
Καρωτινοειδή	
Μικροθρεπτικά στοιχεία και βιταμίνες	Λίπος
Σελήνιο	Υψηλή περιεκτικότητα σε ζωικό λίπος και κεκορεσμένα λιπαρά οξέα
Προϊόντα σόγιας	Ωμέγα-6-πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
Βιταμίνη D	Μικροθρεπτικά στοιχεία
	Γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα
	Αυξημένη πρόσληψη ασετιού

SHBG) αυξάνονται. Η παρεμβολή της δίαιτας μπορεί να επηρεάσει τη βιολογία του καρκίνου του προστάτη επιδρώντας στα επίπεδα των ενδογενών στεροειδών ορμονών του φύλου.¹³ Σε μελέτη με υγιείς Φινλανδούς άνδρες, η μείωση της πρόσληψης του ολικού λίπους από το 40% στο 25% των συνολικά προσλαμβανόμενων με την τροφή θερμίδων και η ταυτόχρονη αύξηση της αναλογίας των πολυακόρεστων/κεκορεσμένα λιπαρά οξέα οδήγησε σε σημαντική ελάττωση των τιμών ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης.¹⁴ Σε άλλη ομάδα υγιών ανδρών, τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών του φύλου ελαττώθηκαν με δίαιτα πτωχή σε λίπος και χοληστερόλη αλλά πλούσια σε υδατάνθρακες.¹⁵

Τα οιστρογόνα παρουσιάζουν πλήθος βιολογικών επιδράσεων στον προστάτη (πίν. 2). Είναι όμως σε θέση να ξεκινούν ή να προάγουν την καρκινογένεση στον αδένα; Με άλλα λόγια, είναι τελικά καρκινογόνα; Μολονότι το ερώτημα αυτό δεν έχει σαφώς απαντηθεί, εντούτοις φαίνεται ότι τα οιστρογόνα εμπλέκονται στην καρκινογενετική διαδικασία.

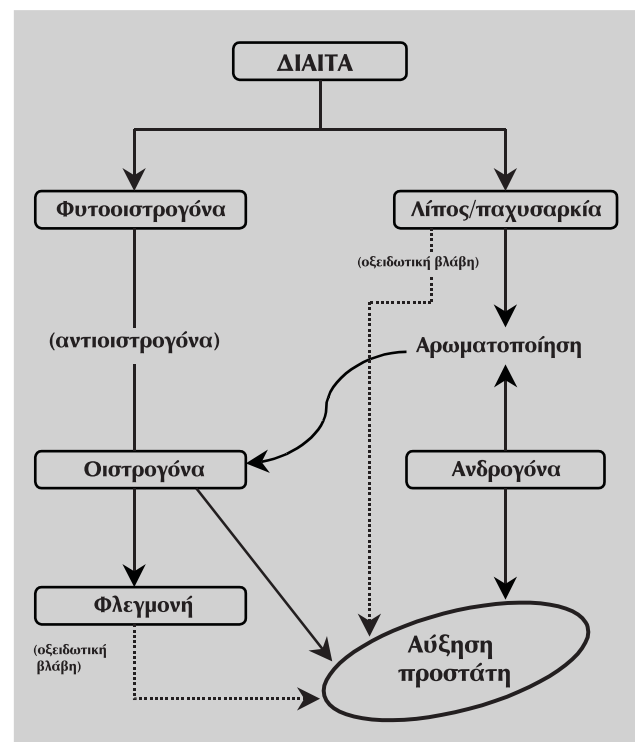
Το ορμονικό status μπορεί να μεταβληθεί με την παχυσαρκία, το προσλαμβανόμενο λίπος και, γενικά, με τη δίαιτα. Στα άτομα με παχυσαρκία (ιδιαίτερα κοιλιακού ή κεντρικού τύπου) ο αριθμός των λιποκυττάρων είναι αυξημένος, με αποτέλεσμα την αυξημένη αρωματοποίηση των ανδρογόνων, τα οποία μετατρέπονται σε οιστρογόνα. Ταυτόχρονα με την αύξηση της οιστραδιόλης παρατηρείται και ελάττωση των τιμών της SHBG. Επομένως, η αύξηση του ΔΜΣ και του σωματικού λίπους οδηγεί στη μεταβολή της αναλογίας οιστρογόνων/ανδρογόνων.¹⁵ Η έκθεση του προστάτη στα οιστρογόνα αλλά και τη DHT μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο του αδένα. Ωστόσο και άλλα στοιχεία της δίαιτας μπορούν να διαταράξουν την ορμονική ισορροπία. Τα φυτοοιστρογόνα, για παράδειγμα, ασκούν ασθενή οιστρογονική ή και αντιοιστρογονική δράση. Στην εικόνα 1, η δίαιτα, το

λίπος/παχυσαρκία και οι ορμόνες συνδυάζονται σε ένα ενοποιημένο μοντέλο, που δείχνει, σε απλουστευμένη μορφή, πώς οι παράγοντες αυτοί θα μπορούσαν να επιδράσουν στην ανάπτυξη και πρόοδο του καρκίνου του προστάτη μέσω της αλλαγής του ορμονικού περιβάλλοντος στον αδένα. Τα οιστρογόνα προέρχονται από την αρωματοποίηση των ανδρογόνων, η οποία επιτελείται πρωταρχικά, και σε αυξημένο βαθμό, από το λιπώδη ιστό. Τα λιπαρά οξέα, όπως και η επαγόμενη από τα οιστρογόνα φλεγμονή του προστάτη, προκαλούν οξειδωτικές βλάβες. Τα φυτοοιστρογόνα της τροφής μπορούν να προάγουν ή να αναστείλουν την ανάπτυξη της φλεγμονής του προστάτη. Παρά τα προαναφερθέντα και το γεγονός ότι η μείωση του κοιλιακού λίπους σχετίζεται με τη βελτίωση των μεταβολικών δεικτών στους ασθενείς με υπέρταση και μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, οι μεταβολές των επιπέδων της οιστραδιόλης και της τεστοστερόνης κάτω από αυτές τις συνθήκες δεν έχουν ακόμη συγκεκριμενοποιηθεί.

Σχετικά πρόσφατα, τα επίπεδα της λεπτίνης (ή OB πρωτεΐνης), ορμόνης που παράγεται από τα λιποκύτταρα, έχουν συνδεθεί στενά (όπως και εκείνα της ινσουλίνης) με την κατανομή του λίπους του σώματος.¹⁶ Η λεπτίνη ρυθμίζει την πρόσληψη της τροφής καταστέλ-

Πίνακας 2. Επιδράσεις των οιστρογόνων στον προστάτη.

- Οξειδωτικές βλάβες και βλάβες του DNA
- Επιπτώσεις στους μικροσωληνίσκους και τα συστατικά του κυτταροσκελετού, με αποτέλεσμα τη διαταραχή των μιτωτικών γεγονότων
- Μείωση του κυτταρικού θανάτου (απόπτωσης)
- Κατεύθυνση της ανάπτυξης των αρχέγονων κυττάρων (stem cells)
- Αναστολή της λειτουργίας του επιθηλίου
- Επίδραση στο κολλαγόνο και τα στοιχεία του στρώματος
- Αναστολή των ανδρογονοεξαρτώμενων αδενικών εκκρίσεων
- Πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης



Εικόνα 1. Σχηματικό μοντέλο για τη συνδυασμένη επίδραση της δίαιτας, της παχυσαρκίας και των οιστρογόνων στην ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη.

λοντας την όρεξη (τουλάχιστον στα τρωκτικά), εμπλέκεται στο νευροενδοκρινικό/αναπαραγωγικό καθώς και στο ερυθροποιητικό σύστημα, ενώ αυξάνει τη φυσική δραστηριότητα.^{15,17-21} Φαίνεται ότι συνιστά περιφερικό σήμα, το οποίο μέσω αρνητικής παλίνδρομης οδού του κεντρικού νευρικού συστήματος συμμετέχει στη ρύθμιση της παχυσαρκίας. Η λεπτήν επιδρά στην κυτταρική διαφοροποίηση και προάγει, *in vitro* και *in vivo*, την αγγειογένεση, ενώ οι υποδοχείς της βρίσκονται κυρίως στον υποθάλαμο, εκφράζονται όμως και στα αγγεία, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τον προστάτη.^{15,18,21} Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι η λεπτήν, στα πλαίσια της παχυσαρκίας και της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης, θα μπορούσε να προάγει την ανάπτυξη, τη διηθητικότητα και τις μεταστάσεις του προστατικού καρκίνου.^{2,15,19,21} Σε κλινική συγκριτική μελέτη βρέθηκε ότι υψηλές τιμές λεπτήνης πλάσματος σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μεγάλου μετρικού όγκου.¹⁹ Ωστόσο, άλλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων δεν κατέδειξε τέτοια σχέση, βρήκε όμως ότι τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης στον ορό σχετίζονται με την ανάπτυξη του προστατικού καρκίνου, ιδιαίτερα σε άτομα με παχυσαρκία κεντρικού τύπου (αύξηση του WHR).²⁰ Τέλος, σε μελέτη από τη Σουηδία παρατηρήθηκε ότι μόνο οι ενδιάμεσες τιμές λεπτήνης, δηλαδή εκείνες του 2ου και 3ου πεμπτημορίου των τιμών κατανομής, σχετίζονταν με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο προστάτη.²¹ Η παρατήρηση αυτή είναι αξιοσημείωτη, αφού ενισχύει έμμεσα την άποψη της ύπαρξης μιας κρίσιμης μάζας λίπους που ευνοεί την ανάπτυξη και πρόοδο του καρκίνου του προστάτη.

5. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ - ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΘΕΡΜΙΔΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ - ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν ενδείξεις ότι η παχυσαρκία, με την αύξηση της προσλαμβανόμενης θερμιδικής ενέργειας (energy intake) και την αυξημένη κατάναλωση ζωικού λίπους, πιθανόν σχετίζονται με τον προστατικό καρκίνο. Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι παραπάνω παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη και την πρόοδο της νόσου είναι άγνωστοι, αν και σ' αυτούς μπορεί να περιλαμβάνονται μερικοί από τους αναφερόμενους στον πίνακα 3.

5.1. Παχυσαρκία-θερμιδική ενεργειακή πρόσληψη

Σε πειραματικά μοντέλα προστατικών όγκων (σε ανδρογονοεξαρτώμενους όγκους σε αρουραίους, καθώς και σε ανθρώπινες προστατικές καρκινικές κυτταρικές σειρές LNCaP εμφυτευμένες σε ανοσοκατασταλμένα πο-

Πίνακας 3. Πιθανοί μηχανισμοί της επίδρασης της παχυσαρκίας-θερμιδικής ενέργειας-διαιτητικού λίπους στη βιολογία του καρκίνου του προστάτη.^{12,14,15,22-27}

-
- Αύξηση των μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος
 - Διαταραχές της ορμονικής ισορροπίας και μεταβολή της αναλογίας οιστρογόνων/ανδρογόνων
 - Αύξηση του οξειδωτικού stress και των ελευθέρων ριζών
 - Αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της μίτωσης
 - Αύξηση των τιμών της νευροτασίνης (πεπτιδίου που προάγει την καρκινογένεση)
 - Αύξηση της συγκέντρωσης διαφόρων οξειδωτικών παραγόντων και αγγειογενετικών ουσιών
 - Αύξηση των τιμών της ινσουλίνης, του IGF-1 (και άλλων αυξητικών παραγόντων) και ελάττωση των επιπέδων της SHBG
 - Επίδραση στους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας και μεταβολή των κυτταρικών αλληλεπιδράσεων
 - Αύξηση των τιμών της χοληστερόλης (πρόδρομης ουσίας της τεστοστερόνης)
 - Αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού
 - Λειτουργικές διαταραχές ανοσοποιητικού με δυσλειτουργία των λευκοκυττάρων
-

ντίκια) βρέθηκε ότι ο περιορισμός της ενεργειακής πρόσληψης οδήγησε σε σημαντική μείωση της έκφρασης της μικροαγγειακής πυκνότητας (MVD) και του αγγειακού επιθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), καθώς επίσης και σε σημαντική επιβράδυνση της ανάπτυξης των εμφυτευμένων όγκων.²⁵ Ενδιαφέρον είναι ότι η επιβράδυνση αυτή ήταν ανεξάρτητη του ποσού του προσλαμβανόμενου λίπους, γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι ο σημαντικότερος παράγοντας μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης και πρόοδου του προστατικού καρκίνου είναι ο περιορισμός της προσλαμβανόμενης ολικής θερμιδικής ενέργειας μάλλον, παρά του λίπους *per se*.²⁸

Σε κλινικό επίπεδο, οι περισσότερες μελέτες σειράς (cohort) και ασθενών-μαρτύρων (case-control) αναφέρουν άλλοτε άλλου βαθμού θετική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας/αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.²⁹⁻³⁶ Άλλες όμως μελέτες δεν κατάφεραν να δείξουν τέτοια συσχέτιση.³⁷⁻⁴³ Σε μελέτη από τη Βαλτιμόρη των ΗΠΑ, ενώ υπήρχε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ολικής θερμιδικής ενέργειας και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη, η προτυπωμένη κατά ενέργεια (energy-adjusted) πρόσληψη πρωτεϊνών, λίπους και υδατανθράκων δεν σχετιζόταν σημαντικά με αυτόν τον κίνδυνο.³⁶ Σε ολλανδική εργασία, ισχυρή συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης προστατικού καρκίνου βρέθηκε ότι παρουσιάζει ο αυξημένος ΔΜΣ στην ηλικία των 20 ετών αλλά όχι εκείνος στην ηλικία των 55-69 ετών, εύρημα

που μπορεί να σημαίνει ότι οι υπέρβαροι νεαροί ενήλικες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου στο μέλλον.⁴³ Αντίθετα, σε μελέτη προοπτικής από το Harvard, στην οποία ο αυξημένος ΔΜΣ στους ενήλικες επίσης δεν συσχετίστηκε με τον καρκίνο του προστάτη, βρέθηκε ότι η παχυσαρκία στην ηλικία των 10 ετών αποτελεί προστατευτικό μάλλον και όχι επιβαρυντικό παράγοντα για μελλοντική εμφάνιση της νόσου.³⁸ Στην εργασία αυτή μελετήθηκε τόσο ο ΔΜΣ όσο και ο WHR (συγκρίθηκαν οι τιμές του ανώτερου και κατώτερου πεμπτημορίου των τιμών κατανομής). Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων από τη Χαβάη, ισχυρή θετική τάση συσχέτισης με την επίπτωση του καρκίνου του προστάτη παρουσίασε ο WHR, όχι όμως και η αυξημένη περιμέτρος των γοφών (σύγκριση μεταξύ ανώτερου και κατώτερου τεταρτημορίου των τιμών κατανομής), η οποία μάλιστα παρουσίασε ισχυρή αρνητική τάση συσχέτισης.⁴² Τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν ίσως ένδειξη για την πιθανή επικινδυνότητα του κεντρικού (κοιλιακού) τύπου της παχυσαρκίας, ενώ για την παχυσαρκία της παιδικής-εφηβικής ηλικίας και τη σχέση της με τη μελλοντική ανάπτυξη της νόσου τα συμπεράσματα είναι ασαφή.

Ορισμένοι ερευνητές προτείνουν ότι το ύψος μπορεί να παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο προχωρημένου καρκίνου του προστάτη,^{32,35,38,40} την οποία αποδίδουν στον αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τις αυξημένες συγκεντρώσεις αυξητικών παραγόντων στους υψηλότερους εφήβους.⁴⁴ Άλλοι όμως ερευνητές δεν πιστοποιούν τέτοια σχέση.^{42,43} Σε δύο συνεχόμενες μεγάλες μελέτες σειράς με τους ίδιους ερευνητές από την Ατλάντα των ΗΠΑ, τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα.³⁵

5.2. Διαιτητικό λίπος

Το λίπος αποτελεί ίσως την πλέον μελετημένη παράμετρο της διαίτας, όσον αφορά στη σχέση της τελευταίας με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Με την τροφή προσλαμβάνονται διάφοροι τύποι λίπους, με διαφορετικές μεταβολικές και βιολογικές ιδιότητες, που ανάλογα μπορούν να διεγείρουν ή να καταστείλουν την έκφραση γονιδίων. Μερικά είδη λιπαρών οξέων έχουν, ίσως, σημαντικότερο ρόλο απ' ό,τι το σύνολο του προσλαμβανόμενου λίπους.² Με άλλα λόγια, η αναλογία των προσλαμβανόμενων διαφόρων ειδών λιπαρών οξέων αποτελεί, πιθανότατα, σημαντικό παράγοντα στην ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη. Πιστεύεται ότι τα κεκορεσμένα λίπη, ιδιαίτερα τα ζωικής προέλευσης, είναι τα πλέον επικίνδυνα.

Σε πειραματόζωα, αναστολή ή επιβράδυνση της ανάπτυξης εμφυτευμένων Dunning και Noble προστατικών όγκων και ανθρώπινων προστατικών καρκινικών κυττάρων LNCaP σημειώθηκε με τροφή που περιείχε λίγο ή καθόλου λίπος.^{9,45,46} Σε κλινικό επίπεδο, πολλές μελέτες ασθενών-μαρτύρων και σειράς συμπεραίνουν θετική σχέση μεταξύ αυξημένης πρόσληψης ζωικού λίπους και κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης της νόσου.^{29,34,47-49} Επιπλέον, η κατανάλωση κεκορεσμένου ζωικού λίπους σχετίζεται συχνά αντιστρόφως ανάλογα με την ειδική για τη νόσο επιβίωση.^{39,50} Αντίθετα, η πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα φυτικής προέλευσης, παρουσιάζει αντίστροφη σχέση οριακής σημαντικότητας με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.³⁹ Όμως, άλλοι ερευνητές δεν κατάφεραν να αναδείξουν κάποια συσχέτιση μεταξύ του λίπους (ολικού, κεκορεσμένου ή πολυακόρεστου) και του καρκίνου του προστάτη.^{30,33,41} Η αυξημένη κατανάλωση κρέατος, ιδιαίτερα κόκκινου, που είναι πλούσιο σε κεκορεσμένο λίπος και χοληστερόλη, φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης και διηθητικότητας του προστατικού καρκίνου, όπως και τον κίνδυνο θανάτου από τη νόσο.^{31,34,39,49,51-53} Ο κίνδυνος, μάλιστα, φαίνεται ότι αυξάνεται από την ταυτόχρονη πρόσληψη ετεροκυκλικών αμινών που εκλύονται κατά την προετοιμασία του κρέατος,⁵⁴ αν και η παρατήρηση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε από μεταγενέστερες δημοσιεύσεις.⁵⁵ Πάντως, και στο σημείο αυτό, η θετική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη αμφισβητήθηκε από μια μεγάλη μετα-ανάλυση μελετών ασθενών-μαρτύρων.⁵⁶

Σε μια από τις μεγαλύτερες μελέτες σειράς που έχουν πραγματοποιηθεί και στην οποία δεν παρατηρήθηκε καμιά συσχέτιση μεταξύ κινδύνου καρκίνου από τη μια και προσλαμβανόμενης ολικής θερμιδικής ενέργειας, ολικού λίπους ή διαφόρων ειδών λίπους από την άλλη, υπήρχε στην πραγματικότητα αντίστροφη σχέση μεταξύ κινδύνου καρκίνου και ενός λιπαρού οξέος της κατηγορίας των ω-3-πολυακόρεστων, του α-λινολενικού οξέος.⁴¹ Το α-λινολενικό οξύ, όπως και το λινολεϊκό οξύ, που ανήκει στην κατηγορία των ω-6-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, χαρακτηρίζονται ως απαραίτητα, υπό την έννοια ότι ο οργανισμός δεν μπορεί να προβεί στην *de novo* βιοσύνθεσή τους, μπορεί όμως, χρησιμοποιώντας τα ως υπόστρωμα, να συνθέσει πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μεγαλύτερης ανθρακικής αλυσού. Το λινολεϊκό οξύ αποτελεί το κατεξοχήν πολυακόρεστο λίπος στις περισσότερες δίαιτες και ανευρίσκεται κυρίως στα λίπη ζωικής προέλευσης, ενώ το α-λινολενικό αποτελεί συστατι-

κό των ιχθυελαίων και των καρυδιών. Να σημειωθεί ότι τα ψάρια και τα πουλερικά περιέχουν λιγότερα κεκορεσμένα και περισσότερα (πολυ-)ακόρεστα λίπη σε σύγκριση με το κρέας των θηλαστικών. Το λινολεϊκό οξύ έχει ενοχοποιηθεί για βλάβες του DNA, αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και επαγωγή της παραγωγής ελευθέρων ριζών. Επομένως, μπορεί να παίζει ρόλο στην καρκινογένεση.^{57,58} Σε μελέτες με πειραματόζωα, το λινολεϊκό οξύ προήγαγε την ανάπτυξη Du-145 και PC-3 ανθρώπινων προστατικών καρκινικών κυττάρων,^{59,60} αν και η συζευγμένη (conjugated) μορφή του ελάττωνε τη νεοπλασματική ανάπτυξη.⁶⁰ Το α-λινολενικό οξύ, αντίθετα, πιθανολογείται ότι αναστέλλει τη νεοπλασματική διήθηση, περιορίζοντας την πρωτεολυτική ενζυμική δραστηριότητα των καρκινικών κυττάρων.⁶¹ Αναστολή ή επιβράδυνση του πολλαπλασιασμού των Du-145 και PC-3 ανθρώπινων προστατικών καρκινικών κυττάρων κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο επιτεύχθηκε με τη χορήγηση του α-λινολενικού οξέος.^{10,61,62} Ωστόσο, και στην περίπτωση αυτή, άλλες πειραματικές μελέτες σχετικά με τα δύο αυτά πολυακόρεστα λιπαρά οξέα κατέληξαν σε ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα.⁴⁵ Πάντως, τα εν λόγω λιπαρά οξέα αναστέλλουν *in vitro* την 5-α-αναγωγή (και επομένως την DHT).^{13,63} Σε κλινικό επίπεδο, τα αποτελέσματα είναι επίσης αντικρουόμενα. Σε μερικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων διαπιστώνεται προστατευτική επίδραση των ω-3 πολυακόρεστων λιπών (και του α-λινολενικού) και επιβλαβής του λινολεϊκού,⁴¹ άλλες καταλήγουν σε ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα,^{49,51,64} ενώ σε μερικές δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη και των δύο αυτών λιπαρών οξέων.^{39,57} Είναι σημαντικό να καταγραφεί η θεωρία του διφασικού συστήματος, που προτείνεται από μερικούς ερευνητές, σύμφωνα με την οποία η προαγωγή ή η αναστολή ανάπτυξης των όγκων του προστάτη εξαρτάται από την αναλογία και τις αλληλεπιδράσεις των ω-3 και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων.⁵⁹

Από την άλλη πλευρά, τα μονο- και πολυακόρεστα μη υδρογονωμένα λίπη, που περιέχονται στα ιχθυέλαια και προπάντων στα φυτικά έλαια και δημητριακά, φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο του καρκίνου. Η πρόσληψή τους, μάλιστα, εξουδετερώνει τη σημασία του ολικού αριθμού των θερμίδων από τα λίπη.^{19,52,65,66} Τέλος, από μερικούς υποστηρίζεται η άποψη ότι υπάρχει κάποιο οριακό σημείο (threshold point) στην αύξηση του σωματικού βάρους και του λίπους, πέρα από το οποίο επηρεάζεται ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου.^{21,27}

Συμπερασματικά, η σχέση της παχυσαρκίας-λίπους-θερμιδικής ενέργειας με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη αποτελεί μέχρι σήμερα σημείο διχογνωμιών και αντικρουόμενων κλινικών αποτελεσμάτων, σε βαθμό που το American Institute for Cancer Prevention να καταλήγει στην άποψη ότι η σχέση αυτή δεν είναι σήμερα τίποτε περισσότερο από πιθανή.⁶⁷

6. ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΦΡΟΥΤΩΝ ΚΑΙ ΛΑΧΑΝΙΚΩΝ

Γενικά, υπάρχουν λίγα κλινικά δεδομένα σχετικά με την πιθανή μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη από την αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών.⁶⁸ Σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η κατανάλωση φρούτων δεν επηρέαζε τον κίνδυνο της νόσου.⁶⁹ Αντίθετα, άλλες εργασίες σημειώνουν τη σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου και της αυξημένης πρόσληψης λαχανικών.^{67,69} Σε συνεργατική ανάλυση 5 μεγάλων προοπτικών μελετών δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και τη θνησιμότητα από αυτόν μεταξύ χορτοφάγων και μη χορτοφάγων, μολονότι η συχνότητα της ισχαιμικής καρδιοπάθειας μειώθηκε κατά 24% στους πρώτους.⁷⁰ Σε άλλη δημοσίευση, η μεγάλη κατανάλωση φρούτων ελάττωσε τον κίνδυνο προχωρημένου καρκίνου του προστάτη.⁷¹ Ενδέχεται τα υψηλά επίπεδα της φρουκτόζης (των φρούτων) να ελαττώνουν παροδικά τα φωσφορικά του πλάσματος, διεγείροντας έτσι την παραγωγή της δραστηρικής μορφής της βιταμίνης D, της 1,25-(OH)₂D₃.⁷¹

7. ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ - ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ

Τα *καρωτινοειδή* είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική ανάπτυξη και κυτταρική διαφοροποίηση των ιστών. Έχουν περιγραφεί 3 τύποι *καρωτινών*. Μερικές από τις ουσίες αυτές είναι πρόδρομες της βιταμίνης A, ενώ άλλες έχουν διαφορετική δομή, εμφανίζουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, αλλά δεν μετατρέπονται σε βιταμίνη A. Κύριος εκπρόσωπος των τελευταίων είναι η *λυκοπένη*, η οποία επιπλέον αναστέλλει τη δράση και ελαττώνει τα επίπεδα στον ορό του Insuline-like Growth Factor-1 (IGF-1), του σημαντικότερου παράγοντα στο σύστημα IGF.^{72,73} Ο IGF-1 επάγει την καρκινογένεση, αυξάνοντας την κυτταρική ανάπτυξη και τις μιτώσεις και αναστέλλοντας την απόπτωση. Σε εργαστηριακές μελέτες, η προσθήκη ποικιλίας καρωτινοειδών, μεταξύ των οποίων και λυκοπέ-

νης, ανέστειλε σε ιστοκαλλιέργειες την ανάπτυξη ανθράκινων προστατικών καρκινικών σειρών.⁷⁴ Ο IGF-1 προάγει την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη και σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας της νόσου και των αυξημένων τιμών του IGF-1.^{72,73,75} Σήμερα, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ισχυρότερος γνωστός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη, η έλλειψη της λυκοπένης, και ένας από τους πιθανότερους ενδοκρινείς παράγοντες στην αιτιολογία αυτής της νόσου, ο IGF-1, μπορούν να σχετίζονται κατά τρόπο που υποδηλώνει ότι τουλάχιστον ένας και ίσως και περισσότεροι εξωγενείς παράγοντες στην αιτιολογία της νόσου ενδέχεται να παρεμβαίνουν μέσω του συστήματος IGF-1.⁷³ Η λυκοπένη βρίσκεται σε αφθονία στις τομάτες^{72,75} και σε σχετικά πρόσφατες μελέτες ασθενών-μαρτύρων τα επίπεδα του IGF-1 σχετίζονταν αντίστροφα με την αυξανόμενη κατανάλωση τοματών και των προϊόντων τους.^{72,73} Σε μια από τις δημοσιεύσεις αυτές βρέθηκε θετική συσχέτιση (μη σημαντικής όμως στατιστικής σημασίας) μεταξύ των τιμών του IGF-1 και της αυξημένης πρόσληψης ολικής θερμιδικής ενέργειας και κόκκινου κρέατος.⁷³

Η βιταμίνη C αποτελεί υδατοδιαλυτή, αντιοξειδωτική ουσία, που βρίσκεται σε αφθονία στα φρούτα και τα λαχανικά. Από τις μέχρι σήμερα πραγματοποιηθείσες κλινικές μελέτες, σε λίγες μόνο διαπιστώθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ κινδύνου καρκίνου του προστάτη και πρόσληψης βιταμίνης C,³⁴ ενώ οι περισσότερες δεν κατέδειξαν σαφή σχέση μεταξύ των δύο αυτών μεταβλητών.⁷⁶ Τα αποτελέσματα, πάντως, μιας πρόσφατης εργασίας έδειξαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ ασκορβικού οξέος και θνησιμότητας από τον καρκίνο γενικά.⁶⁸

Η ενεργός μορφή της βιταμίνης A είναι η ρετινόλη, που απαντάται κυρίως σε τροφές ζωικής προέλευσης (ήπαρ, ιχθυέλαια, καθώς και αυγά και γάλα σε μικρότερες συγκεντρώσεις). Η πρόδρομη β-καρωτίνη βρίσκεται στα καρότα και τα πράσινα λαχανικά και μετατρέπεται στο έντερο σε βιταμίνη A. Η ρετινόλη και τα συνθετικά της παράγωγα (tretinoin, isotretinoin και fenretinide-4HPR) συνιστούν τα *ρετινοειδή*, που έχουν ευρέως μελετηθεί, *in vitro* και *in vivo*, για τον αντικαρκινικό τους ρόλο. Τα ρετινοειδή θεωρείται ότι αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, προάγουν την κυτταρική διαφοροποίηση, ασκούν αντιοξειδωτική δράση καταστέλλοντας την παραγωγή ελευθέρων ριζών και αναστέλλουν την καρκινογενετική νιτροζαμίνη. Σε πειραματικό επίπεδο (ποντίκια), η χορήγηση της βιταμίνης A ελάττωσε τη συχνότητα του προκαλούμενου από ογκογονίδια καρκίνου του προστάτη.⁷⁷ Σε κλινικό επίπεδο, λίγες μόνο μελέτες αναφέρουν κάποιου βαθμού προστατευτι-

κό ρόλο της βιταμίνης έναντι του προστατικού καρκίνου.³⁷ Η πλειονότητα των επιδημιολογικών μελετών συμπεραίνει την πλήρη απουσία τέτοιου ρόλου,^{30,70,76} ενώ σε μία τουλάχιστον μελέτη η συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης A αύξησε τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου σε άνδρες κάτω των 75 ετών.⁴⁷

Η βιταμίνη E (*α-τοκοφερόλη*) της τροφής διαφέρει από τον τύπο που προσφέρεται στα φαρμακεία ως συμπλήρωμα της διαίτας. Εκτός της αντιοξειδωτικής της δυνατότητας, της ικανότητας πυροδότησης της απόπτωσης και της αναστολής της καρκινικής διηθητικότητας,⁷⁸ ένας πρόσθετος μηχανισμός δράσης κατά του καρκίνου του προστάτη έγκειται στην επίδρασή της στις συγκεντρώσεις των στεροειδών ορμονών του φύλου (αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των τιμών της βιταμίνης E και των επιπέδων της ανδροστενεδιόνης και τεστοστερόνης του ορού).⁷⁹ Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η χορήγηση βιταμίνης E αναστέλλει την ανάπτυξη των CRL-1740 προστατικών καρκινικών κυττάρων προάγοντας την απόπτωση,⁸⁰ μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης επιθηλιακών όγκων με επιμήκυνση του λανθάνοντα χρόνου εμφάνισης και επιβραδύνει τη νεοπλασματική πρόοδο.⁷⁸ Σε κλινικό επίπεδο, από τη συντριπτική πλειοψηφία μελετών σειράς και ασθενών-μαρτύρων συναγεται αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης της βιταμίνης E και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη.^{34,81,82} Ελάχιστες μόνο εργασίες προτείνουν την έλλειψη οποιασδήποτε συσχέτισης.^{37,47}

Η βιταμίνη D και ειδικότερα η βιταμίνη D₃ ή χοληκαλσιφερόλη παράγεται στο δέρμα από την 7-δεϋδροχοληστερόλη με την επίδραση της ηλιακής υπεριώδους ακτινοβολίας. Η χοληκαλσιφερόλη υδροξυλιώνεται στο ήπαρ σε 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη, ενώ στη συνέχεια υψίσταται δεύτερη υδροξυλίωση στους νεφρούς σε 1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλη [1,25-(OH)₂D₃], που είναι και ο βιοδραστικός μεταβολίτης. Η βιταμίνη D ανευρίσκεται κυρίως στα λαχανικά, αλλά και στο γάλα. Εργαστηριακές μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη D προκαλεί ελάττωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αύξηση της κυτταρικής διαφοροποίησης σε ανθρώπινες προστατικές καρκινικές κυτταρικές σειρές, καθώς και αναστολή της διηθητικότητάς τους.⁸³ Θεωρείται πιθανή η ύπαρξη αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ της υπεριώδους ακτινοβολίας και της θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη.⁸⁴ Εργαστηριακές μελέτες έδειξαν ότι τα προστατικά καρκινικά κύτταρα περιέχουν ειδικούς υποδοχείς της 1,25-(OH)₂D₃. Η ανεύρεση των υποδοχέων αυτών σε αυξημένο αριθμό σχετίζεται με καθυστερημένη εμφάνιση του κλινικού καρκίνου.⁸³ Κληρονομούμενος πολυμορφισμός στο γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης πιθανόν οδηγεί

γεί σε αυξημένη διηθητικότητα της νόσου,⁸⁵ μολονότι μερικοί ερευνητές αμφισβητούν την υπόθεση ότι γονότυποι των ειδικών μορφών της βιταμίνης D σχετίζονται με το φαινότυπο της διηθητικής μορφής του καρκίνου.⁸⁶ Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένο ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με 1,25-(OH)₂D₃, έδειξαν ταχεία πτώση της τιμής του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA).⁸⁷ Πρέπει να τονισθεί, ωστόσο, ότι δεν υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες που να τεκμηριώνουν κάποιο προστατευτικό ρόλο της βιταμίνης D έναντι του καρκίνου του προστάτη, ενώ λίγες εργασίες συμπεραίνουν ότι δεν υφίσταται τέτοιος ρόλος.⁷¹

Το *ασβεστό* της δίαιτας, που βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στο *γάλα* και τα *γαλακτοκομικά προϊόντα*, αναστέλλει τη σύνθεση 1,25-(OH)₂D₃ και, επομένως, θα μπορούσε να σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη. Χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στον ορό διεγείρουν την έκκριση παραθορμόνης, η οποία προάγει τη μετατροπή της βιταμίνης D σε 1,25-(OH)₂D₃. Ο αποκλεισμός της εισόδου ιόντων Ca⁺⁺ ανέστειλε, τόσο *in vitro* όσο και σε μοντέλα πειραματόζωων, τον πολλαπλασιασμό ανθρώπινων προστατικών καρκινικών κυττάρων.⁸⁸ Σε ορισμένες μελέτες σειράς βρέθηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου με τα γαλακτοκομικά προϊόντα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης, πρόόδου και μετάστασης της νόσου,^{71,89} μολονότι τέτοιου είδους συσχέτιση δεν πιστοποιήθηκε σε άλλες εργασίες.⁴¹

Το ιχνοστοιχείο *σελήνιο* ανευρίσκεται στο έδαφος ως *σεληνίδη* (selenide). Η πρόσληψή του γίνεται πρωταρχικά με τα φυτά (δημητριακούς καρπούς, σιτηρά και λαχανικά), αλλά και με τα πουλερικά, τα φυτοφάγα θηλαστικά και τα ψάρια. Το σελήνιο έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες (μειώνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών), προάγει την απόπτωση, τροποποιεί το κυτόχρωμα P450 και διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα.^{15,58} Έχει πιστοποιηθεί κατ' επανάληψη σε κλινικές μελέτες ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του προστάτη και της πρόσληψης του ιχνοστοιχείου.^{90,91} Διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ημερήσια πρόσληψη 80 mg σεληνίου μειώνει τη συχνότητα του καρκίνου κατά 50%.⁹⁰

8. ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ - ΙΣΟΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΣΟΓΙΑΣ

Οι μεγάλες γεωγραφικές διαφορές της επίπτωσης του καρκίνου του προστάτη πιθανότατα δεν οφείλονται μόνο στην παχυσαρκία και την αυξημένη πρόσληψη

θερμιδικής ενέργειας, κεκορεσμένων ζωικών λιπών και άλλων στοιχείων της τροφής, αλλά και σε μερικούς παράγοντες της δίαιτας που φαίνεται ότι επιδρούν προστατευτικά στους κατοίκους περιοχών με χαμηλή επίπτωση της νόσου. Μεταξύ των προστατευτικών αυτών παραγόντων περιλαμβάνονται τα *φυτοοιστρογόνα*, τα οποία περιέχονται στα δημητριακά, τα όσπρια και τη σόγια. Η κατανάλωση ακριβώς των προϊόντων της σόγιας συνιστά την ουσιώδη διαφορά της διατροφής μεταξύ Δύσης και Άπω Ανατολής. Οι κάτοικοι της τελευταίας καταναλώνουν ημερησίως, κατά μέσο όρο, 50 mg προϊόντων σόγιας, σε αντίθεση με τους Βορειοαμερικανούς, που καταναλώνουν λιγότερο από 5 mg.

Η ευεργετική επίδραση της σόγιας στον καρκίνο του προστάτη αποδίδεται κυρίως στα περιεχόμενα ισοφλαβονοειδή, τη *γενιστεΐνη* (genistein) και την *νταϊνζεΐνη* (daidzein). Εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι στις προστατευτικές ιδιότητες των ισοφλαβονοειδών περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων:

- Η αναστολή της λειτουργίας ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των φυλετικών στεροειδών ορμονών (π.χ. της αρωματάσης ή της 5-α-αναγωγάσης), με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων
- Οι ασθενείς οιστρογονικές ή αντιοιστρογονικές ιδιότητες, με ανάλογη επίδραση στις συγκεντρώσεις και την αναλογία οιστρογόνων/ανδρογόνων
- Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες, με μείωση των επιπέδων των ελευθέρων ριζών
- Η αναστολή της αγγειογένεσης διαμέσου της αναστολής τόσο του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων όσο και της λειτουργίας ενζύμων που προάγουν την κυτταρική ανάπτυξη (π.χ. της κινάσης της τυροσίνης και της τοποϊσομεράσης II)
- Η αναστολή ή η μείωση της έκφρασης διαφόρων ογκογονιδίων, αυξητικών παραγόντων (π.χ. του Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor, PDECGF και του IGF-1), υποδοχέων αυξητικών παραγόντων (όπως αυτού του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα, EGF_r) και της ινσουλίνης
- Η επαγωγή της απόπτωσης
- Η ελάττωση των επιπέδων της χοληστερόλης και της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH).

Σε πειραματικές μελέτες, η αυξημένη πρόσληψη προϊόντων σόγιας επιβράδυνε την ανάπτυξη εμφυτευμένων ανθρώπινων προστατικών καρκινικών κυττάρων,^{92,94} ενώ οι λίγες διαθέσιμες κλινικές μελέτες πιστοποιούν έναν προστατευτικό ρόλο των πρωτεϊνών αυτών στον καρκίνο του προστάτη.⁹⁵ Παρόλο που σε εργαστηριακή μελέ-

την χορήγηση γενιστεΐνης μείωσε την έκφραση του PSA σε προστατικά καρκινικά κύτταρα, ανεξάρτητα από την ανδρογόνου-ανταπόκρισή τους,⁹⁶ σε πολύ πρόσφατη κλινική εργασία η κατανάλωση προϊόντων σόγιας, αν και ελάττωσε τη χοληστερόλη και τις συγκεντρώσεις της οξειδωμένης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης του ορού, δεν επηρέασε τις τιμές του PSA.⁹⁷ Το εύρημα αυτό, κατά τους συγγραφείς, υποδηλώνει ότι τα προϊόντα της σόγιας ενδεχομένως δεν μειώνουν τη δράση των ορμονών του φύλου ούτε μεταβάλλουν την αναλογία οιστρογόνων/ανδρογόνων, τουλάχιστον σε βαθμό που να επηρεάζει την ανάπτυξη ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη. Πάντοτε σύμφωνα με τους ίδιους ερευνητές, οι αντικαρκινικές ιδιότητες των ισοφλαβονοειδών θα πρέπει να αποδοθούν μάλλον στις αντιοξειδωτικές ιδιότητες παρά στις επιδράσεις τους στις φυλετικές ορμόνες.

9. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΦΥΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ ΚΑΙ ΣΚΟΡΔΟ

Δίαιτα πλούσια σε *φυτικές ίνες* (π.χ. όσπρια, δημητριακά, σίκαλη, citrus pectin) ελαττώνει την ανάπτυξη και την πρόοδο του καρκίνου του προστάτη, τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο.^{98,99} Μελέτες που συνέκριναν τα επίπεδα των ορμονών του φύλου μεταξύ χορτοφάγων και μη χορτοφάγων έδειξαν μικρή ελάττωση των τιμών των ορμονών στους πρώτους.⁹⁸

Τα συστατικά του *σκόρδου* ενδεχομένως επιβραδύνουν τη νεοπλασματική ανάπτυξη διαμέσου της μείωσης του καρκινικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της αύξησης της, ήδη μειωμένης, συγκέντρωσης της γλουταθειόνης. Η προσθήκη της S-allylmercaptocysteine, χημικής ουσίας του σκόρδου, αναστέλλει την ανάπτυξη των ανθρώπινων προστατικών καρκινικών σειρών σε ιστοκαλλιέργειες.¹⁰⁰ Επιδημιολογικές όμως μελέτες δεν μπόρεσαν να εντοπίσουν κάποια συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης της χημικής αυτής ουσίας του σκόρδου και του κινδύνου καρκίνου του προστάτη.¹⁰¹

10. ΑΝΤΙΚΡΟΥΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΔΙΑΘΕΣΙΜΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις πιθανές επιπτώσεις της παχυσαρκίας, της αυξημένης πρόσληψης θερμιδικής ενέργειας και κεκορεσμένου ζωικού λίπους, καθώς και άλλων συστατικών της δίαιτας στον καρκίνο του προστάτη, βασίζονται σε έμμεσες ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης (observational) κυρίως παρά από μελέτες παρέμβασης (interventional). Για το λόγο αυτόν, τα

συμπεράσματα θα πρέπει να αναλύονται με ιδιαίτερη προσοχή, αφού οι παρατηρητικές μελέτες συνδέονται με πολλά συστηματικά λάθη (biases) και συγχυτικές παραμέτρους (confounding parameters). Δυστυχώς, μέχρι σήμερα, λίγες μελέτες παρέμβασης είναι ευρείας κλίμακας, ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες και προοπτικές.

Κατά τη γνώμη των συγγραφέων της παρούσας ανασκόπησης, τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των διαθέσιμων κλινικών μελετών οφείλονται σε πολλά μειονεκτήματα, μεταξύ των οποίων και στα εξής:

- Δυσκολίες και διαφορές στους ορισμούς και τις μετρήσεις
- Διαφορές ως προς τη στατιστική μεθοδολογία
- Διαφορές ως προς τα κριτήρια εισόδου των δειγμάτων (π.χ. διαφορετικές ηλικίες)
- Διαφορές ως προς τους πληθυσμιακούς τύπους (π.χ. νοσοκομειακοί πληθυσμοί, πληθυσμοί από αρχαία καρκίνοπαθών, πληθυσμοί διαφορετικών φυλών και εθνοτήτων)
- Χρήση διαφορετικών ερωτηματολογίων
- Διαφορετικά καταληκτικά σημεία (end points) των διαφόρων μελετών
- Απουσία προσαρμογής (adjustment) σε σημαντικές μεταβλητές (π.χ. μη προσαρμογή ως προς την ηλικία, την ολική θερμιδική ενέργεια όταν καταβάλλεται προσπάθεια εκτίμησης του ρόλου του λίπους, ως προς τον τύπο του λίπους κ.ά.)
- Προσμέτρηση διαφόρων συγχυτικών παραγόντων (π.χ. όταν συμπεριλαμβάνονται στους υπό μελέτη πληθυσμούς και καπνιστές, υπερήλικες, καρκίνοπαθείς με άλλες κακοήθειες κ.λπ.)
- Παράβλεψη άλλων συστατικών της δίαιτας, που πιθανόν παίζουν διαφορετικό ρόλο στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου από εκείνο των υπό μελέτη παραγόντων
- Ετερογένεια των ασθενών με καρκίνο του προστάτη (ασθενείς, δηλαδή, με εντοπισμένη ή προχωρημένη ή μεταστατική νόσο και σε διαφορετικές αναλογίες).

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέχρι σήμερα, τα κλινικά δεδομένα ως προς τη σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας, της αυξημένης κατανάλωσης κεκορεσμένων λιπών και γαλακτοκομικών προϊόντων, της πρόσληψης βιταμινών και άλλων μικροθρεπτικών ουσιών και ιχνοστοιχείων της δίαιτας από τη μία και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη από την άλλη, δεν είναι σαφή και ομόφωνα. Η αρνητική, πάντως, επίδραση του κεκορεσμένου λίπους και ο προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης E, του σεληνίου, της

λυκοπένης και των πρωτεϊνών της σόγιας υποστηρίζονται από την πλειονότητα των επιδημιολογικών μελετών.

Ανεξάρτητα των προαναφερθέντων και μέχρι να διεξαχθούν νέες ή να ολοκληρωθούν τρέχουσες εκτεταμένες μελέτες προοπτικής χωρίς τις μεθοδολογικές ανεπάρκειες των προηγούμενων, είναι σκόπιμο να συστήνεται αλλαγή του τρόπου διαβίωσης, περιλαμβανομένης και της διατροφής, επειδή η αλλαγή αυτή μπορεί να επιφέρει ελάττωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, την κυριότερη αι-

τία θανάτου στις κοινωνίες του δυτικού κόσμου. Εξάλλου, η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η πρώτη ή δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου, ακόμη και για τους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Διαιτητικές αλλαγές με ελάττωση του προσλαμβανόμενου ζωικού λίπους και της ολικής θερμιδικής ενέργειας, αποφυγή της παχυσαρκίας και αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών και φυτικών ινών, καθώς και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, θα πρέπει να ενθαρρύνονται από τους επαγγελματίες της υγείας, γιατί μπορούν να προσφέρουν μακροζωία αλλά και βελτίωση της ποιότητας ζωής.

ABSTRACT

The effects of obesity and diet on prostate cancer risk

M.D. MELEKOS, I.C. MITSOGIANNIS

Department of Urology, University of Thessaly, Larissa, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(6):594-608

Prostate cancer is nowadays the most common malignancy in males of the western world, but little is as yet known regarding the causes of initiation and progression of this disease. To explain the geographical variations in the incidence of clinical prostate cancer, the changes in its prevalence in migrants moving from countries with a low prostate cancer incidence to those with a high incidence, and the lack of international variation in the prevalence of microfocal or latent prostatic tumors, environmental factors have been implicated. Obesity, western-type diet, increased total energy and saturated animal fat intake have all been suspected as potential risks. In contrast, consumption of vegetables and soy products and intake of certain vitamins and micronutrients, such as vitamins E and D, lycopene and selenium, may exert a protective effect. The hypothesis that dietary changes might affect the development of prostate cancer is strengthened by the fact that of all mammals almost only humans and dogs (at a much lower rate) get prostate cancer. Both have dramatically altered their diets during the last 15,000 years of their evolution, while other primates and mammals in which the disease is absent, made no significant changes. Case-control and cohort studies have failed to find a consistent association between prostate cancer risk and body mass index, dietary fat, total energy intake or other life-style changes. The conflicting results of past and recent trials are perhaps due to methodological and statistical limitations, measurement errors, different questionnaires, heterogeneity of prostate cancer patients, unsuspected biases and the retrospective nature of these investigations. Nevertheless, pending more extensive, well-controlled prospective studies, dietary and life-style changes should be advised, based on reduced morbidity and mortality from cardiovascular disease, the number 1 cause of death in western countries, and the number 1 or 2 cause of death in patients diagnosed with prostate cancer.

Key words: Diet, Fat, Micronutrients, Obesity, Prostate cancer

Βιβλιογραφία

1. PARKER SL, TONG T, BOLDEN S, WINGO PA. Cancer Statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997, 47:5-27
2. FAIR WR, FLESHNER NE, HESTON W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology* 1997, 50:840-848
3. SAKR WA, GRIGNON DJ, CRISSMAN JD, HEILBRUN LK, CASSIN BJ, PONTE JJ ET AL. High grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994, 8:439-443
4. LICHTENSTEIN P, HOLM NY, VERKASALO PK, ILIADOU A, KAPRIO J, KOSKENVUO M. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med* 2000, 343:78-85
5. MUIR CS, NESTOUX J, STASZEWSKI J. The epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991, 30:133-140

6. BOYLE P, LEVI F, LUCCHINI F, LA VECCHIA C. Trends in diet-related cancers in Japan: a conundrum? *Lancet* 1993, 342:752
7. COFFEY DS. Similarities of prostate and breast cancer: evolution, diet and estrogens. *Urology* 2001, 57(Suppl 1):31–38
8. SATIA-ABOUTA J, PATTERSON RE, SCHILLER RN, KRISTAL AR. Energy from fat is associated with obesity in US men: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prev Med* 2002, 34:493–501
9. CLINTON SK, PALMER SS, SPRIGGS CE, VISEK WJ. Growth and Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. *J Nutr* 1988, 118:908–914
10. ROSE DP, COHEN LA. Effects of dietary menhaden oil and retinyl acetate on the growth of DU 145 human prostatic adenocarcinoma cells transplanted into athymic nude mice. *Carcinogenesis* 1988, 9:603–605
11. WALSH PC, WILSON JD. The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstanediol. *J Clin Invest* 1976, 57:1093–1097
12. DE KLERK DP, COFFEY DS, EWING LL, McDERMOTT IR, REINER WG, ROBINSON CH ET AL. Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostate hyperplasia. *J Clin Invest* 1979, 64:842–849
13. ROSS RK, HENDERSON BE. Do diet and androgens alter prostate cancer risk via a common etiologic pathway? *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:252–254
14. HAMALAINEN E, ALDERCREUTZ H, PUSKA P, PIETINEN P. Diet and serum sex hormones in healthy men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1984, 20:459–464
15. YIP I, HEBER D, ARONSON W. Nutrition and prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999, 26:403–411
16. CONSIDINE RV, SINHA MK, HEIMAN ML, KRJAUCIUNAS A, STEPHENS TW, NYCE MR ET AL. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996, 334:292–295
17. GETTYS TW, HARKNESS PJ, WATSON PM. The beta 3-adrenergic receptor inhibits insulin-stimulated leptin secretion from isolated rat adipocytes. *Endocrinology* 1996, 137:4054–4057
18. SIERRA-HONIGMANN MR, NATH AK, MURAKAMI C, GARCIA-CARDENA G, PAPANETROPOULOS A, SESSA WC ET AL. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998, 281:1683–1686
19. CHANG S, HURSTING SD, CONTOIS JH, STROM SS, YAMAMURA Y, BABA RJ ET AL. Leptin and prostate cancer. *Prostate* 2001, 46:62–67
20. HSING AW, CHUA S, GAO YT, GENTZSCHEIN E, CHANG L, DENG J ET AL. Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:783–789
21. STAITIN P, SODERBERG S, HALLMANS G, BYLUND A, KAAKS R, STENMAN UH ET AL. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1341–1345
22. MIYASHITA T, HASHIMOIO T, GOMEZ G, TOWNSEND CM, GREELEY GH, THOMPSON JC. Neurotensin secretion in response to intraduodenal and intraileal administration of fat in dogs. *Biol Signals* 1992, 1:275–281
23. MEYER F, BAIRATI I, FRADET Y, MOORE L. Dietary energy and nutrients in relation to preclinical prostate cancer. *Nutr Cancer* 1997, 29:120–126
24. TYMCHUK CN, TESSLER SB, ARONSON WJ, BARNARD RJ. Effects of diet and exercise on insulin, sex-hormone-binding globulin and prostate-specific antigen. *Nutr Cancer* 1998, 31:127–131
25. MUKHERJEE P, SOTNIKOV AV, MANGIAN HJ, ZHOU JR, VISEK WJ, CLINTON SK. Energy intake and prostate tumor growth, angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:512–523
26. GAPSTUR SM, GANN PH, KOPP P, COLANGELO L, LONGCOPE C, LIU K. Serum androgen concentrations in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity and race: the CARDIA Male Hormone Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11:1041–1047
27. MOYAD MA. Dietary fat reduction to reduce prostate cancer risk: controlled enthusiasm, learning a lesson from breast or other cancers, and the big picture. *Urology* 2002, 59(Suppl 1):51–62
28. BOSLAND MC, OAKLEY-GIRVAN I, WHITTEMORE AS. Dietary fat, calories and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:489–491
29. WHITTEMORE AS, KOLONEL LN, WU AH, JOHN EM, GALAGHER RP, HOWE GR ET AL. Prostate cancer in relation to diet, physical activity and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:652–661
30. ANDERSSON SO, WOLK A, BERGSTROM R, GIOVANNUCCI E, LINDGREN C, BARON J ET AL. Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1996, 68:716–722
31. GRONBERG H, DAMBER L, DAMBER JE. Total food consumption and body mass index in relation to prostate cancer risk: a case-control study in Sweden with prospectively collected exposure data. *J Urol* 1996, 155:969–974
32. ANDERSSON SO, WOLK A, BERGSTROM R, ADAMI HO, ENGHOLM G, ENGLUND A ET AL. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135,006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89:385–389
33. VEIEROD MB, LAAKE P, THELLE DS. Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25,708 Norwegian men. *Int J Cancer* 1997, 73:634–638
34. DENEOPPELEGRINI H, DE STEFANI E, RONCO A, MENDILAHARSU M. Foods, nutrients and prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Br J Cancer* 1999, 80:591–597
35. RODRIGUEZ C, PATEL AV, CALLE EE, JACOBS EJ, CHAO A, THUN MJ. Body mass index and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:345–353
36. HSIEH LJ, CARTER HB, LANDIS PK, TUCKER KL, METTER EJ, NEWSCHAFER CJ ET AL. Association of energy intake with prostate cancer in a long-term aging study: Baltimore longitudinal study of aging (United States). *Urology* 2003, 61:297–301
37. ROHAN TE, HOWE GR, BURCH JD, JAIN M. Dietary factors and risk of prostate cancer: a case-control study in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 1995, 6:145–154

38. GIOVANNUCCI E, RIMM EB, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLETT WC. Height, body weight and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6:557–563
39. BAIRATI I, MEYER F, FRADET Y, MOORE L. Dietary fat and advanced prostate cancer. *J Urol* 1998, 159:1271–1275
40. NILSEN TI, VAITEN LJ. Anthropometry and prostate cancer risk: a prospective study of 22,248 Norwegian men. *Cancer Causes Control* 1999, 10:269–275
41. SCHUURMAN AG, VAN DEN BRANDT PA, DORANT E, BRANTS HA, GOLDBOHN RA. Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer* 1999, 86:1019–1027
42. HSING AW, DENG J, SESTERHENN IA, MOSTOFI FK, STANCZYK FZ, BENICHOU J ET AL. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9:1335–1341
43. SCHUURMAN AG, GOLDBOHN RA, DORANT E, VAN DEN BRANDT PA. Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2000, 151:541–549
44. MOYAD MA. Fat reduction to prevent prostate cancer: waiting for more evidence? *Curr Opin Urol* 2001, 11:457–461
45. CARROLL KK, NOBLE RC. Dietary fat in relation to hormonal induction of mammary and prostate carcinoma in Nb rats. *Carcinogenesis* 1987, 8:851–853
46. WANG Y, CORR JG, THALER HT, TAO Y, FAIR WR, HESTON WD. Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:1456–1462
47. HSING AW, McLAUGHLIN JK, SCHUMAN LM, BJELKE E, GRIDLEY G, WACHOLDER S ET AL. Diet, tobacco use and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. *Cancer Res* 1990, 50:6836–6840
48. WEST DW, SLATTERY ML, ROBINSON LM, FRENCH TK, MAHONEY AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991, 2:85–94
49. GIOVANNUCCI E, RIMM EB, COLDITZ GA, STAMPFER MJ, ASCHERIO A, CHUTE CC ET AL. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85:1571–1579
50. MEYER F, BAIRATI I, SHADMANI R, FRADET Y, MOORE L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control* 1999, 10:245–251
51. GANN PH, HENNEKENS CH, SACK FM, GRODSTEIN F, GIOVANNUCCI EL, STAMPFER MJ. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:281–286
52. KOLONEL LN. Nutrition and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 1996, 7:83–94
53. TZONOU A, SIGNORELLO LB, LAGIOU P, WUU J, TRICHOPOULOS D, TRICHOPOULOU A. Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1999, 80:704–708
54. SHIRAI T, SANO M, TAMANO S, TAKAHASHI S, HIROSE M, FUKAKUCHI M ET AL. The prostate: a target for carcinogenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazol [4,5-b] pyridine (PhIP) derived from cooked foods. *Cancer Res* 1997, 57:195–198
55. NORRISH AE, FERGUSON LR, KNIZE MG, FELTON JS, SHARPE SJ, JACKSON RT. Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:2038–2044
56. TAVANI A, LA VECCHIA C, GALLUS S, LAGIOU P, TRICHOPOULOS D, LEVI F ET AL. Red meat intake and cancer risks: a study in Italy. *Int J Cancer* 2000, 86:425–428
57. ZOCK PL, KATAN MB. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998, 68:142–153
58. MONTIRONI R, MAZZUCHELLI R, MARSHALL JR, BARTELS PH. Prostate cancer prevention: review of target-populations, pathological biomarkers and chemopreventive agents. *J Clin Pathol* 1999, 52:793–803
59. ROSE DP, CONNOLLY JM. Effects of fatty acids and eicosanoid synthesis inhibitors on the growth of two human prostate cancer cell lines. *Prostate* 1991, 18:243–254
60. CESANO A, VISONNEAU S, SCIMECA JA, KRITCHEVSKY D, SANTOLI D. Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cancer in SCID mice. *Anticancer Res* 1998, 18:1429–1434
61. PANDALAI PK, PILAT MJ, YAMAZAKI K, NAIK H, PIENTA KJ. The effects of omega-3 and omega-6 fatty acids on *in vitro* prostate cancer growth. *Anticancer Res* 1996, 16:815–820
62. KARMALI RA, REICHEL P, COHEN LA, TERANO T, HIRAI A, TAMURA Y ET AL. The effects of omega-3 fatty acids on the DU-145 transplantable human prostatic tumor. *Anticancer Res* 1987, 7:1173–1179
63. LIANG T, LIAO S. Inhibition of steroid 5-alpha reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids. *Biochem J* 1992, 285:557–562
64. HARVEI S, BJERVE KS, TRETLI S, JELLMUM E, ROBSAHM TE, VATTEN L. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1997, 71:545–551
65. MORTON MS, GRIFFITHS K, BLACKLOCK N. The preventive role of diet in prostatic disease. *Br J Urol* 1996, 77:481–493
66. WILLETT WC. Diet and cancer: one view at the start of millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:3–8
67. WORLD CANCER RESEARCH FUND AND AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER PREVENTION. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC, World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Prevention, 1997
68. KHAW KT, BINGHAM S, WELCH A, LUBEN R, WAREHAM N, OAKES S ET AL. Prospective investigation into cancer and nutrition: relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *Lancet* 2001, 357:657–663
69. OOHEN JH, KRISTAL AR, STANFORD JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:61–68
70. KEY TJ, FRASER GE, THOROGOOD M, APPLEBY PN, BERAL V, REEVES G ET AL. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr* 1999, 70:516S–524S

71. GIOVANNUCCI E, RIMM EB, WOLK A, ASCHERIO A, STAMPFER MJ, GOLDITZ GA. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998, 58:442–447
72. GIOVANNUCCI E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:317–331
73. MUCCI LA, TAMIMI R, LAGIOU P, TRICHOPOULOU A, BENETOU V, SPANOS E ET AL. Are dietary influences on the risk of prostate cancer mediated through the insulin-like growth factor system? *BJU Int* 2001, 87:814–820
74. HALL AK. Liarozole amplifies retinoid-induced apoptosis in human prostate cancer cells. *Anticancer Drugs* 1996, 7:312–320
75. CHAN JM, STAMPFER MJ, GIOVANNUCCI E, GANN PH, MA J, WILKINSON P ET AL. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998, 279:563–566
76. EICHHOLZER M, STAHELIN HB, GEY KF, LUDIN E, BERNASCONI F. Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins: 17-year follow-up of the prospective Basel Study. *Int J Cancer* 1996, 66:145–150
77. SLAWIN K, KADMON D, PARK SH, SCARDINO PT, ANZANO M, SPORN MB ET AL. Dietary fenretinide, a synthetic retinoid, decreases the tumor incidence and the tumor mass of *ras+myc*-induced carcinomas in the mouse prostate reconstitution model. *Cancer Res* 1993, 53:4461–4465
78. FLESHNER V, FAIR WR, HURYK R, HESTON WDW. Vitamin E inhibits the high-fat promoted growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice. *J Urol* 1999, 161:1651–1654
79. HARTMAN TJ, DORGAN JF, VIRTAMO J, TANGREA JA, TAYLOR PR, ALBANES D. Association between serum α -tocopherol and serum androgens and estrogens in older men. *Nutr Cancer* 1999, 35:10–15
80. SIGOUNAS G, ANAGNOSTOU A, STEINER M. dl- α -tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate and breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997, 28:30–35
81. HEINONEN OP, ALBANES D, VIRTAMO J, TAYLOR PR, HUTTUNEN JK, HARTMAN AM ET AL. Prostate cancer and supplementation with α -tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:440–446
82. CHAN JM, STAMPFER MJ, MA J, RIMM EB, WILLETT WC, GIOVANNUCCI E. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8:893–899
83. CHEN TC, SCHWARTZ GG, BURNSTEIN KL, LOKESHWAR BL, HOLICK MF. The *in vitro* evaluation of 25-hydroxyvitamin D₃ and 19-nor-1 α , 25-dihydroxyvitamin D₂ as therapeutic agents for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2000, 6:901–908
84. HANCHETTE CL, SCHWARTZ GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992, 70:2861–2869
85. HABUCHI T, SUZUKI T, SASAKI R, WANG L, SATO K, SATOH S ET AL. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res* 2000, 60:305–309
86. KIBEL AS, ISAACS SD, ISAACS WB, BOVA GS. Vitamin D receptor polymorphisms and lethal prostate cancer. *J Urol* 1998, 160:1405–1409
87. PEEHL DM. Vitamin D and prostate cancer risk. *Eur Urol* 1999, 35:392–394
88. HAVERSTICK DM, HEADY TN, MACDONALD TL, GRAY LS. Inhibition of human prostate cancer proliferation *in vitro* and in a mouse model by a compound synthesized to block Ca²⁺ entry. *Cancer Res* 2000, 60:1002–1008
89. CHAN JM, GIOVANNUCCI E, ANDERSSON AO, YUEN J, ADAMI HO, WOLK A. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 1998, 9:559–566
90. CLARK LC, DALKIN B, KRONGRAD A, COMBS GP, TURNBULL BW, SLATE EH ET AL. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998, 81:730–734
91. YOSHIZAWA K, WILLETT WC, MORRIS SJ, STAMPFER MJ, SPIEGELMAN D, RIM M ET AL. Study of prediagnostic selenium levels in toe nails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:1219–1224
92. ARONSON WJ, TYMCHUK CN, ELASHOFF RM, McBRIDE WH, McLEAN C, NAVY H ET AL. Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low fat, soy protein diet with isoflavones. *Nutr Cancer* 1999, 35:130–136
93. NAGATA C, INABA S, KAWAKAMI N, KAKIZOE T, SHIMIZU H. Inverse association of soy product intake with serum androgen and estrogen concentrations in Japanese men. *Nutr Cancer* 2000, 36:14–18
94. BYLUND A, ZHANG JX, BERGH A, DAMBER JE, WIDMARK A, JOHANSSON A ET AL. Rye bean and soy protein delay growth and increase apoptosis of human LNCaP prostate adenocarcinoma in nude mice. *Prostate* 2000, 42:304–314
95. HEBERT JR, HURLEY TG, OLENDZKI BC, TEAS J, MA Y, HAMPL JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:1637–1647
96. DAVIS JN, MUQIM N, BHUIYAN M, KUCUK O, PIENTA KJ, SARKAR FH. Inhibition of prostate specific antigen expression by genistein in prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2000, 16:1091–1097
97. JENKINS DJ, KENDALL CW, D’COSTA MA, JACKSON CJ, VIDGEN E, SINGER W ET AL. Soy consumption and phytoestrogens: effect on serum prostate specific antigen when blood lipids and oxidized low-density lipoprotein are reduced in hyperlipidemic men. *J Urol* 2003, 169:507–511
98. HOWIE BJ, SHULTZ TD. Dietary and hormonal interrelationship among vegetarian and Seventh-Day Adventists and nonvegetarian men. *Am J Clin Nutr* 1985, 42:127–134
99. PIENTA KJ, NAIK H, AKHTAR A, YAMAZAKI K, REPLOGLE TS, LEHR J ET AL. Inhibition of spontaneous metastasis in a rat prostate model by oral administration of modified citrus pectin. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:348–353
100. SIGOUNAS G, HOOKER J, ANAGNOSTOU A, STEINER M. S-alkylmercaptocysteine inhibits cell proliferation and reduces the viability of erythroleukemia, breast and prostate cancer cell lines. *Nutr Cancer* 1997, 27:186–191

101. HEBER D. The stinking: organosulfur compounds and cancer.
Am J Clin Nutr 1997, 66:425–426

Corresponding author:

M.D. Melekos, 11a Themidos street, GR-145 64 Nea
Kifissia, Greece
e-mail: melekos@med.uth.gr

