



**REFLEXIONES SOBRE NUTRICIÓN
Y CÁNCER DE PRÓSTATA****REFLECTIONS ABOUT NUTRITION
AND PROSTATIC CANCER**

Lic. López Fontana C.; Dr. López Laur J.D.*

RESUMEN: *El cáncer es la mayor causa de mortalidad y morbilidad en el mundo.**El adenocarcinoma de próstata (CAP) puede ser un ideal para estrategias de quimioprevención. Numerosos estudios han demostrado la relación entre CAP y constituyentes dietarios:*

- *Alta ingesta de grasas, especialmente saturadas y poliinsaturadas omega 6, incrementan el riesgo. Altas ingestas de grasas de carnes rojas se han asociado con estadios avanzados de la enfermedad, mientras los ácidos grasos de aceites de pescado y alimentos de mar tienen un efecto protector.*
- *Vitamina E: se ha demostrado su efecto inhibitorio sobre el crecimiento de células prostáticas.*
- *Calcitriol: es un potente inhibidor del crecimiento de varios tejidos y células normales y malignas. Puede usarse en la prevención y tratamiento del cáncer de próstata.*
- *Vitamina C: es un antioxidante que inhibe la transformación maligna in vitro y disminuye el daño cromosómico inducido por carcinogénesis.*
- *Una reducción de la tasa de CAP fue encontrada en hombres con suplemento de selenio, y una relación inversa entre la ingesta de selenio y el tumor prostático.*
- *La soja tiene efecto beneficioso, debido a los isoflavonoides, como el genistein, daidzen. Se ha demostrado una inhibición en el crecimiento tumoral y una reducción del nivel hormonal.*
- *El consumo de salsas de tomate (lycopenes) es un fuerte predictor de bajo riesgo.*
- *Green tea está asociado con un descenso del riesgo de CAP. Induce un arresto en el ciclo celular y lleva a la apoptosis a la línea celular prostática neoplásica.*

Numerosos estudios implican factores nutricionales y dietarios en el comienzo y progresión del cáncer de próstata. Cambios en el hábito dietario, incluyen antioxidantes, vitaminas, minerales y disminuir la ingesta de grasa puede ayudar en la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 65, Nº 2, Pág. 53, 2000)

Palabras clave: Constituyentes dietarios; Factores nutricionales; Antioxidantes.

SUMMARY: *Cancer is a major cause of mortality and morbidity throughout the world. Most cancers have a latent period which provides time for preventive measures. The adenocarcinoma of the prostate may be ideal for chemopreventive strategies. There have been numerous studies that have demonstrated a relationship between prostate cancer and dietary constituents:*

* *Profesor Adjunto de la Cátedra Clínica Urológica F. C. M. Universidad Nacional de Cuyo.
Servicio de Nutrición y Urología. Hospital Italiano Mendoza. Centro de Investigaciones Urológicas.
Aristides Villanueva 234. (5502) Mendoza. e-mail: joselaur@supernet.com.ar*

- *High fat intake, especially saturated fat and polyunsaturated omega 6, may increase risk. A high dietary intake of fat from red meat has been associated with advance stage disease, while fatty acids in fish oil and sea food may have a protective effect*⁽¹⁻⁷⁾.
- *Vitamin E has been shown to inhibit the growth of several prostate cancer cell lines as well as the high fat diet promoted growth of a prostate cancer line*^(8, 9).
- *Calcitriol has potent growth inhibitory and differentiating effect on various normal and malignant tissues and cells. It may also be useful in the prevention and treatment of prostate cancer*⁽¹⁰⁾.
- *Vitamin C is a major antioxidant that help in the inhibition of malignant transformation in vitro and in decreasing chromosome damage induced by carcinogens*^(11, 12).
- *A reduction in the rate of prostate cancer was found in men taking selenium supplements showing an inverse relationship between intake of selenium and prostate tumor*^(13, 14).
- *The beneficial effects of soy are thought to be due to isoflavonoids, namely genistein and daidzein. Genistein has been demonstrated to inhibit the tumor growth and it also reduces hormone levels*⁽¹⁵⁾.
- *The consumption of tomato sauce (lycopene) was the strongest predictor of lower risk in several studies*⁽¹⁶⁾.
- *Green tea may be associated with a decreased risk of prostate cancer. It has been shown to induce cell cycle arrest and apoptosis in human prostate cancer cell lines*^(17, 18).

Numerous studies implicate dietary and nutritional factors in the onset and progression of prostate cancer. Changing dietary habits to include the above mentioned antioxidants, vitamins, minerals and decreasing fat intake can help in the prevention and treatment of this disease.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 65, Nº 2, Pág. 52, 2000)

Key words: Dietary constituents; Nutritional factors; Antioxidants.

El Cáncer de próstata (CAP) es la mayor causa de mortalidad y morbilidad en el mundo. La mayoría de los cánceres tienen un período latente de 10 a 20 años, el cual provee un tiempo amplio para realizar *prevención*. El adenocarcinoma de próstata es ideal para estrategias de quimioprevención.

Reflexión 1

La quimioprevención del cáncer se refiere a la prevención o prolongación de la aparición de la carcinogénesis mediante la intervención con agentes para prevenir, suprimir o revertir transformaciones malignas.

Reflexión 2

La prevención del cáncer puede resultar no sólo de la reducción de la exposición a iniciadores sino *también* de la supresión de la actividad promocional en células ya iniciadas. Los pacientes que deberían recibir quimioprevención son los pacientes de alto riesgo de desarrollar CAP, como los enfermos con PIN II-III, aquéllos con biopsias negativas reiteradas pero con PSA elevado o pacientes con antecedentes familiares de CA de próstata.

Reflexión 3

Los agentes quimiopreventivos son clasificados como bloqueadores o supresores. Los bloqueadores se cree que previenen el efecto inicial de agentes cancerígenos mediante el bloqueo de su interacción con *target sites* (lugares blanco). Los supresores se piensa que suprimen la evolución y la propagación de un proceso neoplásico ya iniciado.

Reflexión 4

Los agentes quimiopreventivos deben ser: eficaces, no tóxicos, económicos y estar disponibles en el mercado.

Reflexión 5

Los agentes pueden ser parte de la dieta modificada como en el caso de minerales y vitaminas, o pueden ser sintetizadas y conocidas por tener una acción preventiva.

Los constituyentes de la dieta tienen un beneficio agregado que es una larga experiencia, incluyendo estudios epidemiológicos, lo que ayuda a definir la eficacia y la seguridad en seres humanos.

Reflexión 6

En el cáncer de próstata existe una importante evidencia del efecto protector de una alimentación:

1. baja en grasas;
2. con vitamina E;
3. aporte de selenio;
4. proteínas de soja.

Un beneficio menor, pero importante también, es el sugerido a una ingesta de vitaminas D y C.

Dieta baja en grasas

Reflexión 7

- Estudios epidemiológicos comparativos de poblaciones han demostrado una fuerte correlación entre la cantidad de grasa dietaria y el riesgo de cancer de próstata.
- Estudios han indicado una asociación entre el alto con-

sumo de grasa en la dieta y el riesgo de cáncer avanzado en el momento de ser diagnosticados.

- Un análisis realizado por la *American Cancer Society* revela que la obesidad incrementa el riesgo de CA de próstata.
- Está demostrado que la tasa de mortalidad por CAP está correlacionada con la ingesta de grasa animal.
- Estudios han mostrado que estados avanzados se asocian con un alto consumo de grasa dietaria proveniente de carnes rojas y con el ácido alfa linoleico (también presente en carnes rojas).
- Concentraciones de ácido linoleico en la membrana eritrocitaria y el tejido adiposo están asociadas con un incremento en el riesgo de CA de próstata.
- Los aceites provenientes del pescado y de la comida de mar demostraron tener un efecto protector.

Reflexión 8

Los datos recién vistos, sugieren claramente que la grasa dietaria y los ácidos grasos, influyen sobre la incidencia y la progresión en el CAP, con un efecto inhibitorio de los ácidos grasos omega 3 de cadena larga y un efecto estimulador de los ácidos grasos omega 6.

Los ácidos grasos omega 6 son el ácido linoleico, ácido araquidónico y el ácido eicosahexanoico. Se encuentran en granos y semillas especialmente en nueces, aceites de germen de trigo, aceite de cáñola, porotos, queso de soja, porotos comunes, etc. Los ácidos grasos omega 3 son el ácido linoleico y el ácido eicosapentanoico. Se encuentran en la caballa, salmón, sardinas, bacalao, anchoas, jurel, atún, etc.

En EE.UU. se realizó un estudio en el cual se sometió a una serie de animales a dietas con 5 niveles diferentes de grasa, desde 2,3% hasta 40,5%. Los resultados demostraron una disminución significativa en los niveles de PSA en aquellos animales que recibieron un 21% o menos de grasa de su total de calorías.

Puede haber hasta un 35% de PSA en aquellos animales con una alimentación con un 21% de grasa.

Vitamina E _____

Reflexión 9

- a. Inhibe el crecimiento de una serie de células cancerígenas prostáticas.
- b. La concentración de vitamina E necesaria para suprimir el crecimiento del CAP hormonosensible está cercana a los rangos que se puedan llegar con suplementos.
- c. La vitamina E sintética inhibe el crecimiento del CAP promovido por una dieta rica en esta vitamina.

Gamma tocopherol y CAP _____

Reflexión 10

- Altas dosis de alfa tocopherol pueden disminuir los niveles de gamma tocopherol.
- El gamma tocopherol provee un efecto protector antioxidante más fuerte que el alfa tocopherol.

- El gamma tocopherol ha demostrado una mayor actividad inhibitoria y en menor concentración que la vitamina E sintética.

Sería recomendable dar a pacientes con CAP mayor cantidad de gamma tocopherol en la dieta, pero es difícil de lograr porque las fuentes de éste contienen gran cantidad de grasa.

Reflexión 11

La vitamina E puede ser encontrada en forma natural o puede ser sintetizada. Las fuentes naturales de vitamina E son aceites vegetales, germen de trigo, frutas secas y semillas. Deben ser consumidas con carne para favorecer su absorción.

Selenio _____

Reflexión 12

- Los hombres que reciben un suplemento de selenio tienen una disminución de la incidencia de CAP de hasta un 63%.
- La ingesta regular de selenio exógeno puede ser beneficioso como quimiopreventor del CAP.
- El riesgo de cáncer en pacientes con niveles bajos de selenio en sangre ha sido estimada en 2 veces mayor que en pacientes con niveles altos.
- La dosis adecuada es de 200 µg de selenio.

Reflexión 13

Las fuentes de selenio son carnes rojas y blancas, cereales integrales, levadura de cerveza en polvo, germen de trigo, salvado y algunas hortalizas.

Proteínas de soja _____

- La soja y sus constituyentes, los isoflavones y los fitoestrógenos, son en parte responsables de tasas más bajas de ciertas enfermedades crónicas en diferentes áreas del mundo.
- El genistein, uno de los fitoestrógenos de la soja, ha sido encontrado como inhibidor del CAP.
- La lignina, otro fitoestrógeno, también podría tener un rol futuro en el cáncer.
- Los fitoestrógenos son fuente de estrógenos naturales, genistein y daidzein, los cuales son encontrados en altas concentraciones en la soja.
- Los fitoestrógenos se cree que son anticancerígenos, antiproliferativos, hipocolesterolemiantes, antiosteoporóticos y tienen propiedades hormono-alterantes favorables.
- Los andrógenos desempeñan una función en la iniciación y promoción del CAP. La testosterona puede ser convertida en dihidrotestosteron por la 5 alfa reductasa, la cual puede ser un factor primario en el desarrollo del CAP. La inhibición de esta enzima y la disminución de su actividad ha sido encontrada en hombres japoneses, los cuales tienen una baja incidencia de

CAP. Los fitoestrógenos han demostrado inhibir la 5 alfa reductasa, lo que explicaría la baja actividad de esta enzima en los japoneses y subsecuente bajo riesgo de CAP. Los hombres negros de tienen niveles mayores de testosterona sérica dando una mayor incidencia de CAP.

- Los diabéticos tienen niveles menores de andrógenos, lo cual sería responsable de un menor riesgo de CAP.
- La soja reduce el número y severidad de los flashes de calor en hombres con hormonoterapia con CAP.

Vitamina D

Podría ser útil tanto en la prevención como en el tratamiento del CAP.

- El calcitriol tiene un efecto citostático en pacientes con CAP recurrente, en el cual ha reflejado una demora en la progresión.
- La vitamina D podría ser usada como un suplemento de terapia tradicional siempre teniendo en cuenta la dosis justa. *Dosis:* 8 µg subcutánea diaria o 2,5 µg por vía oral.
- Un reciente estudio del Instituto Nacional de Cáncer ha demostrado una asociación entre el riesgo del CAP y la variación genética del receptor de vitamina D en las células prostáticas.
- Niveles bajos de 1,25 D₃ han sido asociados con un incremento de CAP en hombres negros mayores de 57 años.

Vitamina C

Es un antioxidante que actúa inhibiendo la transformación maligna *in vitro* y la disminución en la lesión cromosomal inducida por los carcinógenos.

La acción antitumoral de la vitamina C pareciera ser potenciada por la vitamina K de 5 a 20 veces más.

Green tea

Bases epidemiológicas han sugerido que aquellos pacientes que consumen té regularmente tienen un riesgo menor de morir por CAP.

La incidencia de CAP en China, población que consume green tea en forma regular, tiene la tasa más baja de CAP del mundo.

El green tea contiene polifenoles, los cuales han sido considerados como potentes antioxidantes, uno de ellos es el epigallocatechin-3-gallate (EGCG) el cual se encuentra en un 40% en el green tea, reduce el crecimiento del tumor inicial de un 20%-30%.

El EGCG es un potente inhibidor de la 5 alfa reductasa capaz de regular la acción de los andrógenos en la próstata.

El green tea es relativamente económico, simple de usar, no tóxico, sería aconsejable prescribirlo diariamente a los pacientes.

CONCLUSIÓN

Nosotros hemos observado en este trabajo la evidencia de que los factores nutricionales desempeñan una función importante en la progresión del CAP y podrían ayudar a explicar la variación geográfica de su incidencia.

¿Cuál es el futuro? Los estudios de laboratorios y clínicos, indican que la nutrición juega un rol muy importante que permite decrecer la tasa de progresión del CAP proveyendo una "ventana de oportunidad".

La combinación de la intervención nutricional y la terapia tradicional va a proveerles a los urólogos la posibilidad de realizar prevención y tratamiento del CAP, teniendo como principal beneficiario a nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rose, D.P.; Boyar, A.P. y Wynder, E.L.: International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon, and per capita food consumption. *Cancer*, 58: 2363, 1986.
2. West, D.W.; Slattery, M.L.; Robinson, L.M.; French, T.K. y Mahoney, A.W.: Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control*, 2: 85, 1991.
3. Giovannucci, E.J.; Rimm, E.B.; Colditz, G.A.; Stampfer, M.J.; Ascherio, A.; Chute, C.C. y Willett, W.C.: A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 15: 1571, 1993.
4. Lew, E.A y Garfinkel, L.: Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J. Chron. Dis.*, 32: 563, 1979.
5. Rose, D.P y Connolly, J.M.: Dietary fat, fatty acids and prostate cancer. *Lipids*, 27: 798, 1992.
6. Godley, P.A.; Campbell, M.K.; Gallagher, P.; Martinson, F.E. Mohler, J.L. y Sandler, R.S.: Biomarkers of essential fatty acid consumption and risk of prostatic carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 5: 889, 1996.
7. Ewings, P. y Bowie, C.: A case control study of cancer of prostate in Somerset and east Devon. *Brit. J. Cancer*, 74: 661, 1996.
8. Israel, K.; Sanders, B.G.; Kline, K.: RRR-alpha-tocopheryl succinate inhibits the proliferation of human prostatic tumor cells with defective cell cycle/differentiation pathways. *Nut. Cancer*, 24: 161-169, 1995.
9. Sigounas, G.; Anagnostou, A.; Steiner, M.: DI- alpha- tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. *Nut. Cancer*, 28: 30-35, 1997.
10. Bouillon, R.; Okamura, W.H.; Norman, A.W.: Structure-function relationship in the vitamin D endocrine system. *Endocrine Rev.*, 16: 200-257, 1995.
11. Benedict, W.F. y Jones, P.A.: Inhibition of transformation and oncogenic progression by ascorbic acid: a possible role in chemoprevention. En: *Molecular Interrelations of Nutrition and Cancer*. Editado por M.S. Arnot; J. van Eys y Y.M. Wang. New York, Raven Press, p. 351, 1982.
12. Pohl, H. y Reidy, J.A.: Vitamin C intake influences the bleomycin-induced chromosome damage assay: implications for detection of cancer susceptibility and chromosome breakage syndromes. *Mut. Res.*, 224: 247, 1989.

13. Clark, L.C. y col.: Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *JAMA*, 2: 14-18, 1999.
14. Brooks, J.D.; Metter, E.J.; Chan, D.W.; Sokoll, L.J.; Landis, P.; Nelson, W.G.; Muller, D.; Andres, R. y Carter, H.B.: Pre-diagnostic serum selenium levels and the risk of prostate cancer development. *J. Urol.*, part 2., 161: 69, abstract 261, 1999.
15. Fotsis, T.; Pepper, M.; Aldercruetz, H.; Fleischman, G.; Hases, T.; Montesano, R. y Schweigerer, L.: Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90: 2690, 1993.
16. Giovannuci, E. y Clinton, S.K.: Tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Proc. Soc. Exper. Biol.*, 218: 129-39, 1998.
17. Ahmad, N.; Feyes, D.K.; Nieminen, A.L.; Agarwal, R.; Mukhtar, H.: Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 89: 1881, 1997.
18. Carlin, B.I.; Pretlow, T.G.; Pretlow, T.P. y Resnick, M.I.: Green tea polyphenols inhibit growth of prostate cancer xenograft CWR22: implications for prostate cancer chemoprevention. *Proc. Amer. Assn. Cancer Res.*, 37: A 1915, 1996.