



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ρόλος της διατροφής σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη
στον πληθυσμό της Θεσσαλίας**

ΒΑΪΟΥΛΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ
Τ.Ε. ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ – ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:

ΚΑΡΑΤΖΑΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας, Παν. Θεσσαλίας
(Επιβλέπων)

ΚΑΨΩΡΙΤΑΚΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Παν.
Θεσσαλίας

ΤΖΩΡΤΖΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ, Αν. Καθηγητής Ουρολογίας, Παν. Θεσσαλίας

Λάρισα 2017



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



**The role of diet in patients with prostate cancer in the population of
Thessaly**

Πίνακας Περιεχομένων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	4
Ευχαριστίες.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
Abstract.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ – ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ.....	9
1.1 Ανατομία του προστάτη αδένου.....	9
1.2 Φυσιολογία του προστάτη αδένου.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ – ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ.....	12
2.1 Επιδημιολογία του καρκίνου του προστάτη.....	12
2.2 Συμπτωματολογία του καρκίνου του προστάτη.....	13
2.3 Διάγνωση του καρκίνου του προστάτη.....	14
2.3.1 Δακτυλική εξέταση (DRE).....	14
2.3.2 Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA: Prostatic Specific Antigen).....	14
2.3.3 Βιοψία με διορθικό υπέρηχο (TRUSB).....	16
2.3.4 Βαθμός κακοήθειας του καρκίνου του προστάτη.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ – ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ.....	18
3.1 Ορισμός και παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας.....	18
3.2 Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) – Body Mass Index (BMI).....	20
3.3 Παχυσαρκία και καρκινογένεση.....	21
3.4 Μεταβολικό σύνδρομο και καρκινογένεση.....	22
3.5 Παχυσαρκία και προστατικός καρκίνος.....	23
3.6 Μεταβολικό σύνδρομο και καρκίνος του προστάτη.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	26
4.1 Η επίδραση της διατροφής στον καρκίνο.....	26
4.2 Μεσογειακή διατροφή και καρκίνος.....	31
4.3 Διατροφή και καρκίνος του προστάτη.....	33
4.3.1 Κατανάλωση κόκκινου κρέατος, πουλερικών και πρακτικές μαγειρικής στην επίπτωση του καρκίνου του προστάτη.....	33
4.3.2 Υδατάνθρακες και καρκίνος του προστάτη.....	34
4.3.3 Η πρόσληψη Ω6 και Ω3 λιπαρών οξέων στον καρκίνο του προστάτη.....	35
4.3.4 Πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων και καρκίνος του προστάτη.....	36
4.3.5 Φολικό οξύ και καρκίνος του προστάτη.....	38

4.3.6 Σταυρανθή λαχανικά και καρκίνος του προστάτη.....	38
4.3.7 Λυκοπένιο και β-καροτένιο στον καρκίνο του προστάτη.....	39
4.3.8 Σελήνιο, Βιταμίνη C και E στον καρκίνο του προστάτη.....	40
4.3.9 Μεσογειακή διατροφή και καρκίνος του προστάτη.....	41
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	44
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ	44
ΣΚΟΠΟΣ	44
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	44
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	48
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	66
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	69

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο κίνδυνος εμφάνισης για καρκίνο του προστάτη μπορεί να μειωθεί αν η διατροφή μας είναι πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, αν διατηρούμε το βάρος μας φυσιολογικό σε συνδυασμό με την καθημερινή άσκηση, καθώς βοηθά στην πρόληψη της παχυσαρκίας, που και αυτή αποτελεί δυνητικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ορισμένων μορφών καρκίνου. Η υιοθέτηση τακτικής φυσικής δραστηριότητας ενδέχεται να ελαχιστοποιεί τα συμπτώματα και να ελαττώνει την πιθανότητα διόγκωσης του προστατικού αδένου ή της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

Στο γενικό μέρος καταγράφονται όλες οι γενικές γνώσεις που είναι απαραίτητες για την ολοκληρωμένη κατανόηση του θέματος, όπως η ανατομία και η φυσιολογία του προστάτη, η διαγνωστική προσέγγιση, πως τίθεται η διάγνωση και η σταδιοποίηση της νόσου.

Επίσης γίνεται εκτενής αναφορά στους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη καθώς και στις διατροφικές συνήθειες που επιβαρύνουν ή προστατεύουν από τη νόσο.

Η Διπλωματική εργασία έχει ως σκοπό να αναλυθούν και να συγκριθούν οι διατροφικές συνήθειες των ασθενών με θετική και αρνητική βιοψία προστάτη για την ανεύρεση διατροφικών παραγόντων που σχετίζονται ενδεχομένως με αυξημένη επίπτωση στον καρκίνο του προστάτη.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια της λήψης του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης «Η διατροφή στην υγεία και στη νόσο» από το τμήμα Ιατρικής Λάρισας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Στην εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου διπλωματικής εργασίας συνέβαλαν αρκετοί άνθρωποι, που οφείλω έναν-έναν να τους ευχαριστήσω και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την πολύτιμη βοήθειά τους,

Αρχικά θα ευχαριστήσω από καρδιάς όλους τους συμμετέχοντες, που αφιέρωσαν χρόνο για να συμμετάσχουν στην μελέτη. Χωρίς την δική τους συμμετοχή αυτή η μελέτη δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί.

Τον επιβλέποντα Επίκουρο Καθηγητή Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. *Καρατζά Αναστάσιο*, έναν άξιο ακαδημαϊκό για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για την επιστημονική καθοδήγηση του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της μελέτης. Υπήρξε ο καθοριστικός παράγοντας στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της, συντελώντας στην ποιοτικότερη παρουσίαση του θέματος.

Τον Αν. Καθηγητή Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. *Καψωριτάκη Ανδρέα*, για τη συνεργασία και τις ιδέες του, τις υποδείξεις και το αμείωτο ενδιαφέρον του και τη συμβολή του στην εργασία.

Τον Αν. Καθηγητή Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. *Τζώρζη Βασίλειο*, για τη στήριξη και τις χρήσιμες συμβουλές του καθώς και το χρόνο που αφιέρωσε για την μελέτη και εξέταση της παρούσας μελέτης.

Την εξαίρετη κα. Κουλιοπούλου Νάντια, γραμματέα του ΠΜΣ, για την αμέριστη συμπαράσταση της κατά την διάρκεια των σπουδών μου. Μία άξια επαγγελματίας με ανθρωπιά και γνώση.

Επίσης θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές μου στο ΠΜΣ, οι οποίοι αποτέλεσαν για μένα πλούσια πηγή γνώσεων και ιδεών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του προστάτη καταλαμβάνει την δεύτερη θέση τόσο σε παγκόσμιο επίπεδο όσο και στην Ελλάδα, με πρώτο τον καρκίνο του πνεύμονα. Η συχνότητα της νόσου αναμένεται να αυξηθεί σε 1,7 εκατομμύρια νέων κρουσμάτων και 499.000 θανάτους έως το 2030 λόγω της αύξησης και της γήρανσης του πληθυσμού.

Οι αλλαγές στον τρόπο διατροφής, έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε διάφορες μορφές καρκίνου, όπως αυτού του προστάτη. Η δίαιτα δυτικού τύπου ενοχοποιείται για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη.

Σκοπός: Να διερευνηθεί η συσχέτιση της Μεσογειακής Δίαιτας στην εμφάνιση και την πρόοδο του καρκίνου του προστάτη.

Μεθοδολογία: Αναδρομικά μελετήθηκαν οι διατροφικές συνήθειες ασθενών με καρκίνο του προστάτη και συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες υγιών ανδρών. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε ένα τροποποιημένο MDS (Mediterranean-Diet Score) ερωτηματολόγιο. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μια περίοδο 5ετίας μετά από την διάγνωση του προστατικού καρκίνου.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη εντάχτηκαν 431 ασθενείς με επιβεβαιωμένο καρκίνο του προστάτη και 279 υγιείς άνδρες κατά την περίοδο 2000-2013. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν συγκρίσιμα ($p > 0,5$). Η Μεσογειακή Δίαιτα δεν σχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση του καρκίνου του προστάτη, ενώ δεν φάνηκε να δρα προστατευτικά ($p > 0,05$). Ωστόσο, παρουσιάστηκε μια μείωση 19% στην συνολική θνησιμότητα ($p_{\text{trend}} = 0.007$) στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που καταναλώναν προϊόντα μεσογειακής διατροφής.

Συμπεράσματα: Η Μεσογειακή Δίαιτα δεν σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση του προστατικού καρκίνου. Αντιθέτως, φαίνεται ότι οι ασθενείς που κάνουν χρήση της Μεσογειακής διατροφής έχουν βελτίωση στην συνολική επιβίωση.

Εκτενέστερες μελέτες χρειάζονται ωστόσο, προκειμένου να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του προστάτη, διατροφή και καρκίνος, PSA, βιοψία προστάτη Μεσογειακή διατροφή

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer occupies both globally and in Greece the second place after lung cancer which is in the first place. The disease frequency is expected to increase to 1.7 million new cases and 499,000 deaths in 2030 due to the growth of the population and aging.

The changes in diet, have as a result increased morbidity and mortality in various cancers, such as that of the prostate. The Western diet is implicated in increasing the risk of prostate cancer.

Purpose: To investigate the association between the Mediterranean diet in the emergence and progression of prostate cancer.

Methods: Retrospectively the eating habits of patients with prostate cancer were researched, studied and compared with those of healthy men. For this purpose a modified MDS (Mediterranean-Diet Score) questionnaire was used. After the prostate cancer diagnosis the patients were monitored for a five years period.

Results: The study included 431 patients with confirmed prostate cancer and 279 healthy men in the period 2000-2013. The demographic characteristics of the patients were comparable ($p > 0,5$). The Mediterranean diet was not associated with an increased incidence of prostate cancer, while it also did not appear to act protectively ($p > 0,05$). However, there was a 19% decrease in total mortality ($p_{trend} = 0.007$) in patients with prostate cancer who consumed the Mediterranean diet products.

Conclusions: The Mediterranean Diet is not associated with an increased incidence of prostate cancer. Instead, it seems that patients who base their feeding in the Mediterranean diet improve their overall survival.

Extensive studies are needed, however, to draw safer conclusions.

Keywords: prostate cancer, diet and cancer, PSA, prostate biopsy, Mediterranean diet

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι η δεύτερη πιο κοινή μορφή καρκίνου στους άνδρες και σχεδόν ένα εκατομμύριο νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο, με έξι φορές περίπου υψηλότερη συχνότητα στις δυτικές από ότι στις μη δυτικές χώρες¹. Είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, αποτελώντας αναδυόμενο πρόβλημα για τη δημόσια υγεία².

Ο καρκίνος του προστάτη είναι μια ασθένεια των ηλικιωμένων ανδρών. Η διάγνωση γίνεται μετά από βιοψία προστάτη, αφού προηγουμένως ο ασθενής αξιολογηθεί με δακτυλική εξέταση (DRE) και μέτρηση ενός προστατικού ενζύμου, του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA).^{3,4} Σχεδόν 6 στις 10 περιπτώσεις διαγιγνώσκονται στην ηλικία των 65 ετών και άνω⁵, με την κληρονομικότητα να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη σε άνδρες που έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με θετικό ιστορικό⁶. Επίσης η μετανάστευση έχει αποδεχτεί ότι αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα, υιοθετώντας τις διατροφικές συνήθειες της χώρας υποδοχής⁷.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν υπάρξει σημαντικές αλλαγές στον τρόπο διατροφής των πληθυσμών, που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τον προστατικό καρκίνο⁸. Η διαίτα δυτικού τύπου με αύξηση της προσλαμβανόμενης ολικής θερμιδικής ενέργειας και των κορεσμένων λιπαρών οξέων, η οποία δυστυχώς ξεκινά από πολύ μικρή ηλικία, ενοχοποιείται για αύξηση του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη⁹.

Η διατήρηση του βάρους σώματος σε ιδανικά επίπεδα και η σωματική άσκηση είναι πολύ σημαντικοί παράγοντες για την αποφυγή διαφόρων μορφών παθήσεων. Σύμφωνα με την έρευνα των Gong και συν., ο καρκίνος του προστάτη σχετίζεται άμεσα με την παχυσαρκία. Συγκεκριμένα, μία έρευνα που διεξήχθη σε δείγμα 10.258 ανδρών που πάσχουν από καρκίνο του προστάτη και διερεύνησε κατά πόσο η παχυσαρκία συνδέεται με την ανάπτυξη του καρκίνου, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, οι άνδρες με υψηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), ανέπτυξαν τον καρκίνο ταχύτερα από αυτούς που είχαν χαμηλό ΔΜΣ και συγχρόνως αυτοί βρισκόταν σε πιο προχωρημένο κλινικό στάδιο της νόσου, σε σχέση με τους άλλους ασθενείς¹⁰.

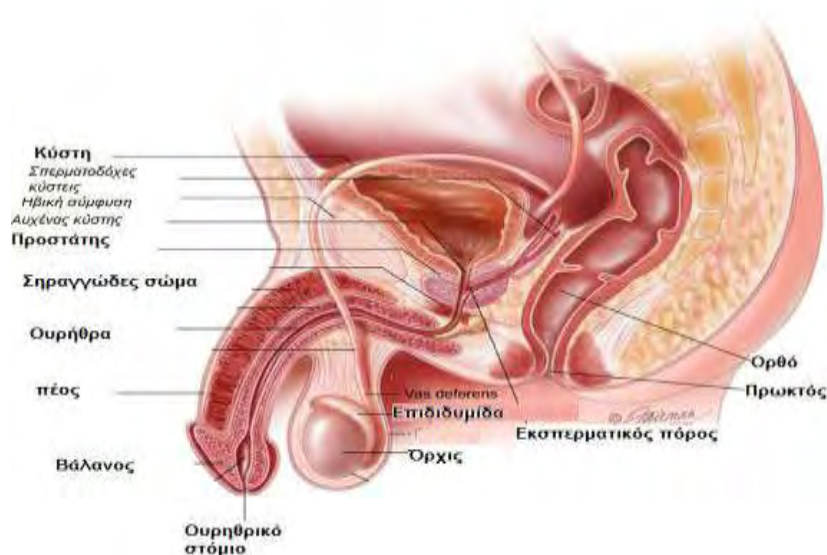
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ

1.1 Ανατομία του προστάτη αδένα

Ο όρος «προστάτης» προέρχεται από την ελληνική λέξη "προΐσταμαι" και αποδίδεται στον Ερώφιλο από την Αλεξάνδρεια, χρησιμοποιώντας τον όρο αυτό το 335 π.Χ για να περιγράψει το όργανο που βρίσκεται μπροστά από την ουροδόχο κύστη.

Ο προστάτης αποτελείται από αδενικό (70%) και ινομύωδες στρώμα και είναι όργανο μεικτής ιστολογίας.

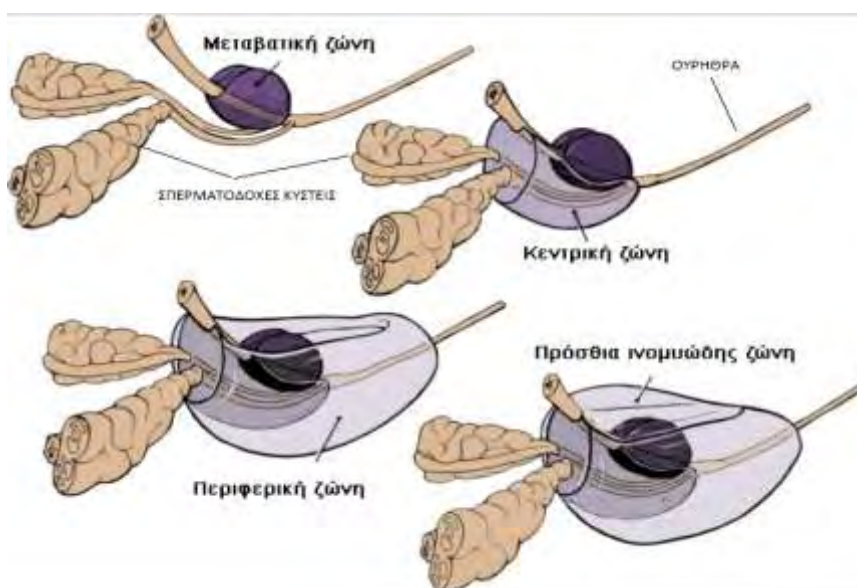
Ανατομικά βρίσκεται κάτω από την ουροδόχο κύστη και περιβάλλει την αρχή της ουρήθρας, πίσω από την ηβική σύμφυση και πάνω από το ουρογεννητικό διάφραγμα, μπροστά από το ορθό. Το μέγεθός και το σχήμα είναι σαν του κάστανου και έχει βάρος περίπου 20 γραμμάρια. Στην οπίσθια επιφάνειά του δέχεται τις δύο σπερματοδόχες κύστεις, ενώ διαπερνάται από την προστατική ουρήθρα και τους δύο εκσπερματιστικούς πόρους με πορεία προς το σπερματικό λοφίδιο. (Εικ.1)



Εικόνα 1 Ανατομική θέση του προστάτη (Πηγή: <http://www.ourologos.gr>)

Ο προστάτης, ως αδένας, αποτελείται από πολλά αδένια, αδειάζοντας το περιεχόμενό τους σε πολλαπλούς μικρούς πόρους που καταλήγουν στο οπίσθιο τοίχωμα της ουρήθρας, κοντά στο σπερματικό λοφίδιο. Περιβάλλεται από κάψα που αποτελείται από κολλαγόνο, ελαστίνη και κυκλικά διατασσόμενες λείες μυϊκές ίνες, ενώ οι ηβοπροστατικοί σύνδεσμοι τον στερεώνουν στην ηβική σύμφυση.

Κατά τον McNeal ο προστάτης διακρίνεται σε τρεις ιστολογικά ξεχωριστές αδενικές ζώνες, την περιφερική (αποτελεί το 70-75% του αδενικού τμήματος του οργάνου), όπου αναπτύσσεται το 70-80% των περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη, την κεντρική (20-25%) που έχει σφηνοειδές σχήμα, ευρύ στην βάση του αδένια που συγκλίνει προς το σπερματικό λοφίδιο. Βρίσκεται εκατέρωθεν της ουρήθρας και περιβάλλει ουσιαστικά τους εκσπερματιστικούς πόρους στην πορεία τους προς το λοφίδιο και τη μεταβατική ζώνη (5-10%) που βρίσκεται αμέσως κεντρικά του σπερματικού λοφιδίου, εκατέρωθεν της ουρήθρας και εκτείνεται μέχρι τον προ-προστατικό σφιγκτήρα. Επίσης ο McNeal περιέγραψε και τον όρο πρόσθιο ινομυώδες στρώμα για την περιοχή που μπορεί να περιλαμβάνει τμήματα του προ-προστατικού σφιγκτήρα της ουρήθρας. (Εικ. 2)



Εικόνα 2 Οι ζώνες του προστάτη, όπως περιγράφηκαν από τον J.E. McNeal (AmJSungPathol 1988;619-633)

Η αρτηριακή αγγείωση του προστάτη προέρχεται από την κάτω κυστική αρτηρία, καθώς επίσης και από τις έσω αιδοϊκές και τις μέσες αιμορροϊδικές αρτηρίες. Η φλεβική αποχέτευση επιτυγχάνεται μέσω του πλούσιου περιπροστατικού φλεβικού πλέγματος που συνδέεται με την εν τω βάθει ραχιαία φλέβα του πέους και τις έσω λαγόνιες φλέβες. Λαμβάνει αυτόνομη, συμπαθητική και

παρασυμπαθητική νευρώση μέσω του πυελικού πλέγματος και σωματική νευρώση μέσω του αιδικού νεύρου¹¹.

1.2 Φυσιολογία του προστάτη αδένος

Ο προστάτης αδένος μαζί με τις σπερματοδόχους κύστες και τους βολβουρηθραίους αδένες αποτελούν τους επικουρικούς αδένες του γεννητικού συστήματος του άντρα. Ως κύρια λειτουργία του είναι η παραγωγή και έκκριση ουσιών που επιδρούν στη μεταφορά και τη ρευστοποίηση του σπέρματος. Το σπέρμα (ρευστή μάζα), διαπερνά από την ουρήθρα κατά την εκσπερμάτιση, και πρόκειται για ένα εναιώρημα σπερματοζωαρίων μέσα στο σπερματικό πλάσμα¹².

Το σπερματικό πλάσμα αποτελείται από την μείξη των εκκριμάτων της σπερματικής ληκύθου, του προστάτη, της επιδιδυμίδας, των βολβουρηθραίων αδένων και των σπερματικών κύστεων. Το έκκριμα του προστάτη αποτελεί το 20% περίπου του συνολικού όγκου του σπερματικού πλάσματος και το pH του κυμαίνεται μεταξύ 6,6-7,2 και το ειδικό βάρος του είναι $1027 \pm 0,002$ ¹³.

Από τον αδένος επίσης παράγεται, ψευδάργυρος, χολίνη, σπερμίνη, φωσφοτάσες, φωσφωλίπδια και πρωτεολυτικά ένζυμα, που είναι υπεύθυνα για την ρευστοποίηση του σπέρματος και η διαταραχή των ενζύμων αυτών προκαλεί καθυστέρηση της ρευστοποίησης και μείωση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων¹².

Οι κύριες πρωτεΐνες που παράγονται από τον προστάτη είναι το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA), η όξινη προστατική φωσφατάση (PAP) και η ειδική προστατική πρωτεΐνη 94 (PSP-94).

Όσο αφορά το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που περιλαμβάνει 240 αμινοξέα, βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά στα επιθηλιακά προστατικά κύτταρα και έχει δράση πρωτεάσης και εστεράσης παρόμοια με της χυμοθρυψίνης και θρυψίνης¹⁴.

Στο σπερματικό πλάσμα βρίσκεται αυξημένο έως και 1000 φορές υψηλότερες από του ορού. Πιθανός μηχανισμός δράσης του είναι η λύση του σπερματικού θρόμβου και αυτό επιτυγχάνεται με την ενζυμική διάσπαση των πρωτεϊνών της σπερμογελίνης I και II καθώς και της φμπρονεκτίνης^{15,16}.

Τα ανδρογόνα, οι αυξητικοί παράγοντες και η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία βρίσκονται σε μια δυναμική αλληλεπίδραση η οποία επηρεάζει άλλοτε θετικά και άλλοτε αρνητικά την αύξηση των κυττάρων και κατά συνέπεια παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένηση των νόσων του προστάτη¹⁷.

Τόσο οι ανωμαλίες των αυξητικών παραγόντων ή των υποδοχέων τους, όσο και του κυτταρικού κύκλου ή της απόπτωσης ενοχοποιούνται για την αιτιολογία και την παθογένεια της καλοήθους υπερπλασίας και του καρκίνου του προστάτη.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

2.1 Επιδημιολογία καρκίνου του προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη είναι η συχνότερη κακοήγη πάθηση στους άνδρες της Ευρώπης με επίπτωση 214 νεοδιαγνωσθέντες/100.000 πληθυσμό¹⁸. Αποτελεί το 14% των νέων διαγνώσεων καρκίνων και το 6% των συνολικών θανάτων από καρκίνο στους άνδρες¹. Επίσης αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες¹⁹, ενώ ένας στους επτά άνδρες κατά τη διάρκεια της ζωής του θα αναπτύξει καρκίνο προστάτη²⁰. Η συχνότητα της νόσου αναμένεται να αυξηθεί σε 1,7 εκατομμύρια νέων κρουσμάτων και 499.000 θανάτους έως το 2030 λόγω της αύξησης και της γήρανσης του πληθυσμού²¹.

Για τον καρκίνο του προστάτη, αρκετοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί, με την ηλικία να αποτελεί τον πλέον αναγνωρισμένο. Σπάνια εμφανίζεται πριν την ηλικία των 40 ετών, αλλά μετά την ηλικία των 50 ετών η πιθανότητα εμφάνισης αυξάνεται ραγδαία. Η μέση ηλικία κατά τη στιγμή της διάγνωσης είναι σχεδόν 66 χρόνια⁷. Σε μελέτη που διεξήχθη το 2007-2011, το 0,6% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη διαγνώστηκαν μεταξύ 35 και 44 ετών, το 9,7% μεταξύ 45 και 54, το 32,7% μεταξύ 55 και 64, το 36,3% μεταξύ 65 και 74, το 16,8% μεταξύ 75 και 84 και το 3,8% για την ηλικία των 85 ετών ή αργότερα²².

Η εθνικότητα αποτελεί επίσης παράγοντα ανάπτυξης κινδύνου, με το υψηλότερο ποσοστό προστατικού καρκίνου να το κατέχουν οι Αφροαμερικανοί (223.0/100.000 άτομα) σε σχέση με τους λευκούς (139.9/100.000 άτομα)²². Η πενταετής επιβίωση των Αφροαμερικανών με καρκίνο του προστάτη ανέρχεται στο 73%, ενώ των λευκών αντρών στο 89%. Στον εντοπισμένο καρκίνο η επιβίωση των Αφροαμερικανών υπολογίζεται στο 91% ενώ των λευκών 100%, στον μεταστατικό 25% έναντι 31% και στον τοπικά προχωρημένο 80% έναντι 94%. Μειονέκτημα στην επιβίωση παρουσιάζουν κάτω των 70 ετών μόνο οι Αφροαμερικανοί, ενώ μετά τα 70 έτη και οι δύο φυλές παρουσιάζουν την ίδια επιβίωση²³.

Οι Αφρικανοί που διαβιούν στην Αφρική έχουν μικρότερη επίπτωση της νόσου σε σχέση με τους μετανάστες Αφρικανούς της Αμερικής²⁴. Οι γηγενείς Ασιάτες έχουν μικρό κίνδυνο ανάπτυξης προστατικού καρκίνου, ενώ σε αυτούς που μεταναστεύουν στη Δύση ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται

σημαντικά. Οι δεύτερης και τρίτης γενεάς Ασιάτες που είναι εγκατεστημένοι στη Δύση παρουσιάζουν αύξηση της συχνότητας ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη⁷.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως η κληρονομικότητα παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη, δείχνοντας 2 έως 3 φορές αυξημένο κίνδυνο μεταξύ των ανδρών που έχουν συγγενή πρώτου βαθμού (πατέρας, γιος, αδελφός) με θετικό ιστορικό καρκίνου του προστάτη⁶. Οι Bashir και συν., διερεύνησαν ότι το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του προστάτη συσχετίστηκε ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη²⁷. Οι Nemesure και συν., διαπίστωσαν μετά από σύγκριση δύο ομάδων αντρών, η μία ομάδα με πατέρες ή αδέρφια που έπασχαν από τη νόσο και η άλλη ομάδα με ελεύθερο ιστορικό, ότι η πρώτη ομάδα είχε 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης προστατικού καρκίνου. Επιπλέον, οι άνδρες που είχαν δύο ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού με καρκίνο του προστάτη είχαν σχεδόν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου²⁶. Η πλειοψηφία (64%) των περιπτώσεων σε πρώιμο στάδιο καρκίνου ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό της νόσου και πάνω από το 40% είχαν μια επιβεβαιωμένη πρώτου βαθμού συγγένεια που έπασχε από καρκίνο του προστάτη²⁷.

Επίσης, οι Zeegers και συν., πραγματοποίησαν μία μετα-ανάλυση που βασίστηκε σε 33 επιδημιολογικές μελέτες. Βρήκαν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη ήταν σχεδόν τρεις φορές υψηλότερος για τους άνδρες με κληρονομικότητα πρώτου βαθμού. Η μετα-ανάλυση αυτή παρείχε πιο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τους δείκτες κινδύνου που συνδέονται με το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του προστάτη. Μεγαλύτερο κίνδυνο ανέδειξε για τους άνδρες που είχαν αδέρφια που έπασχαν από καρκίνο του προστάτη, σε σύγκριση με άνδρες που είχαν προσβεβλημένους τους πατέρες τους. Παρόλο αυτά, η αιτία της διαφορά αυτής σε επίπεδο κινδύνου παραμένει άγνωστη²⁸.

2.2 Συμπτωματολογία του καρκίνου του προστάτη

Τις περισσότερες φορές ο προστατικός καρκίνος είναι ασυμπτωματικός και ανευρίσκεται τυχαία στην δακτυλική εξέταση ή μετά από διορθική βιοψία. Σε κάποιες περιπτώσεις εκδηλώνεται με αιματουρία, δυσουρία, νυχτερινή συχνουρία, πόνο ή τσούξιμο κατά την διάρκεια της ούρησης, ατελής κένωση της ουροδόχου κύστης, επώδυνη εκσπερμάτιση, αιμοσπερμία ή περινεϊκό άλγος, ενώ σε προχωρημένες καταστάσεις, με αίσθημα κακουχίας, οστικά άλγη, παραπληγία, ουραιμία λόγω αμφοτερόπλευρης ουρητηροϋδρονέφρωσης^{29,30}.

2.3 Διάγνωση του καρκίνου του προστάτη

Η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη στηρίζεται στο ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) και στη δακτυλική εξέταση (DRE), και επιβεβαιώνεται με την κατευθυνόμενη βιοψία με διορθικό υπέρηχο (TRUSB).

2.3.1 Δακτυλική εξέταση (DRE)

Ο σκοπός της DRE είναι η διαπίστωση ανωμαλίας στην υφή και στο περίγραμμα του προστάτη, με τα ευρήματα αυτά να είναι ενδεικτικά ενός καρκίνου και γι' αυτό απαιτείται επιβεβαίωση με βιοψία³¹. Τα αδενοκαρκινώματα είναι σκληρής σύστασης και πιθανότητα να είναι καρκίνος κατά 30%^{29,30}.

Η θετική προγνωστική αξία της DRE κυμαίνεται μεταξύ 21-53%^{32,33}. Οι Cooper και συν., βρήκαν ότι ο καρκίνος που διαγνώστηκε με DRE ήταν συνήθως σε προχωρημένο στάδιο³⁴.

Το PSA σε σύγκριση με τη δακτυλική εξέταση υπερέχει σε διαγνωστική αξία όταν εκείνο κυμαίνεται μεταξύ 0.0 -3,9ng/ml³⁵. Σε μελέτη πληθυσμιακού ελέγχου, η δακτυλική εξέταση αποδείχθηκε μη αποτελεσματική όταν το PSA κυμαίνονταν μεταξύ 3 - 3,9ng/ml³⁶.

2.3.2 Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA: Prostatic Specific Antigen)

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 34 kDaltons περίπου. Εκκρίνεται στο σπέρμα και η συγκέντρωσή του στη συστηματική κυκλοφορία είναι φυσιολογική³⁷.

Το PSA παράγεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα (<0,1 ng/mL) από τους περιουρηθρικούς αδένες (αδένες Skene), καθώς και από το ενδομήτριο και τον αδενικό ιστό του μαστού της γυναίκας. Συγκεντρώσεις PSA συναντώνται και σε άλλα βιολογικά υγρά, όπως στο αμνιακό υγρό, στο μητρικό γάλα κ.λπ. (Πίνακας 1)³⁸. Συναντάται επίσης στον ορό γυναικών με καρκίνο της μήτρας, του μαστού και των πνευμόνων, καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο νεφρών³⁹.

Το PSA στον ορό μπορεί να αυξηθεί λόγω μιας βλάβης στην φυσιολογική αρχιτεκτονική διάταξη του αδένα που επιτρέπει την απελευθέρωση του αντιγόνου στην κυκλοφορία του αίματος.

Η τιμή του PSA μπορεί να αυξηθεί και σε καλοήθη νοσήματα, στην προστατίτιδα, ακόμη και μετά από τραυματισμό του αδένα³⁷.

Το PSA χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του προστατικού καρκίνου, για την παρακολούθηση της κλινικής πορείας των ασθενών, καθώς επίσης και για τον έλεγχο της κλινικής ανταπόκρισης μετά την εφαρμογή οποιασδήποτε θεραπείας¹³.

Πίνακας 1 Συγκεντρώσεις PSA σε διάφορα βιολογικά υγρά

ΥΓΡΟ	PSA (ng/ml)
Ούρα γυναίκας	0,12 – 3,72
Αμνιακό υγρό	0,60 – 8,98
Ορός γυναίκας	0,01 – 0,53
Μητρικό γάλα	0,47 - 100

Η συγκέντρωση όμως του PSA στο αίμα εξαρτάται από την ηλικία⁴⁰ και τη φυλή. Οι Αφροαμερικάνοι παρουσιάζουν μεγαλύτερες τιμές PSA σε σχέση με τους λευκούς Αμερικανούς και μάλιστα σε προχωρημένο στάδιο⁴¹, γεγονός που δείχνει ότι στην εκτίμηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η εθνικότητα. Οι Oesterling και συν.,⁴² ήταν οι πρώτοι που έθεσαν τη σχέση των τιμών του PSA με την αύξηση της ηλικίας. (Πίνακας 2)

Πίνακας 2 Μέσες τιμές του PSA φυσιολογικών ανδρών κατά Oesterling

Ηλικίες	Λευκή φυλή	Κίτρινη φυλή	Μαύρη φυλή
40- 49	2,5	2,0	2,0
50- 59	3,0	3,0	4,0
60- 69	4,0	4,0	4,5
70- 79	5,5	5,0	5,5

Οι φυσιολογικές τιμές από την πρώτη στιγμή της καθιέρωσής του PSA ορίστηκαν από σε 0 – 4 ng/ml. Μελέτες σε άνδρες ηλικίας 55-75 ετών που υποβλήθηκαν σε βιοψία του προστάτη και εφαρμόστηκε το όριο των 4ng/ml, έδειξαν ότι το 1/3 των καρκίνων του προστάτη διέφυγαν της διάγνωσης⁴³.

Σε μια άλλη μελέτη ο Schroder και συν., ανακοίνωσαν ότι ένα ποσοστό καρκίνων του προστάτη με επίπεδα PSA <4ng/ml μπορεί να είναι κλινικά σημαντικοί, καθώς οι περισσότεροι από τους μισούς καρκίνους με αρνητική δακτυλική εξέταση και PSA 3-4ng/ml ήταν επιθετικοί καρκίνοι⁴⁴. Λόγω των αντικρουόμενων απόψεων των μελετητών, καθώς άλλοι υποστήριζαν ως τιμή αναφοράς το 4ng/ml και

άλλοι το 4,5ng/ml, είχε ως επακόλουθο την καθιέρωση νέων φυσιολογικών τιμών ανάλογα με την ηλικία⁴⁵, διότι με την πάροδο της ηλικίας το μέγεθος του προστάτη αυξάνεται από 0,4 – 1,2gr/έτος και η αύξηση αυτή συνοδεύεται με αύξηση του PSA⁴⁶. (Πίνακας 3)

Πίνακας 3 Φυσιολογικές τιμές PSA ανάλογα με την ηλικία

40 – 49 ετών	2,5 ng/ml
50 – 59 ετών	3,5 ng/ml
60 – 60 ετών	4,5 ng/ml
>70 ετών	6,5 ng/ml

Σε μία μελέτη πρόληψης στις ΗΠΑ, διαπιστώθηκε ότι αρκετοί άνδρες πιθανόν να πάσχουν από καρκίνο του προστάτη παρά τα χαμηλά επίπεδα του PSA⁴⁷.

2.3.3 Βιοψία με διορθικό υπέρηχο (TRUSB)

Το διορθικό υπερηχογράφημα του προστάτη πραγματοποιείται δια μέσου του ορθού και αποτελεί μια ακίνδυνη διαδικασία. Είναι μία απεικονιστική εξέταση και υπολογίζει με ακρίβεια το μέγεθος του προστάτη και ανευρίσκονται οι πιθανώς υποηχογενείς εστίες ή περιοχές με διαταραχές στην αγγείωση μέσα στο προστατικό παρέγχυμα. Οι περιοχές αυτές είναι συνήθως ενδείξεις κακοήθειας. Ο ρόλος του διορθικού υπερηχογραφήματος είναι πολύ σημαντικός, καθώς στη λήψη της βιοψίας του προστάτη η ειδική βελόνα τοποθετείται με ακρίβεια στον ιστό⁴⁸.

Η καθοδήγηση της βιοψίας με υπέρηχο είναι πιο ευαίσθητη από τη δακτυλική καθοδήγηση. Παρόλο αυτά όλοι οι καρκίνοι δεν είναι υπό ή υπερηχογενείς, επομένως κάποιοι από αυτούς δεν φαίνονται στο υπερηχογράφημα.

Σε κάθε περίπτωση αύξησης του PSA με αρνητική ή θετική δακτυλική εξέταση πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα καρκίνου του προστάτη. Η συχνότητα ανεύρεσης θετικών βιοψιών προστάτη σχετίζεται με την τιμή του PSA και κυμαίνεται από 27% (όταν το PSA είναι μεταξύ 4,0 και 9,9), έως 60% (όταν το PSA είναι πάνω από 10). Μετά από διάφορες μελέτες, συζητείται η μείωση του κατώτερου φυσιολογικού ορίου του PSA από 4,0 ng/ml σε 2,5 ng/ml, κυρίως για τους άνδρες νεότερης ηλικίας⁴⁹.

Δεν έχει αποφασιστεί ακόμη ποιος είναι ο πιο κατάλληλος αριθμός δειγμάτων που θα εξασφαλίζει τη διάγνωση της νόσου. Το εξαπλό σχήμα βιοψιών που προτάθηκε από τον Hodgel το 1989 αποτέλεσε για χρόνια ένα πρότυπο σχήμα, αλλά αποδείχτηκε ότι περίπου το 15-20% των καρκίνων

δεν μπορούσε να διαγνωστεί. Ως εκ τούτου, σήμερα έχει υιοθετηθεί η λήψη περισσότερων από έξι δειγμάτων. Οι Beurton και συν., χρησιμοποιώντας το σχήμα λήψης 12 δειγμάτων, διαπίστωσαν αύξηση κατά 14% της ανίχνευσης καρκίνου σε σχέση με το εξαπλό σχήμα⁵⁰. Σήμερα, κοινή πρακτική αποτελεί η λήψη 10 ή 12 δειγμάτων από την περιφερική ζώνη και τα πλάγια όρια του προστάτη.

2.3.4 Βαθμός κακοήθειας του καρκίνου του προστάτη

Η κλίμακα Gleason είναι το πλέον χρησιμοποιούμενο σύστημα βαθμονόμησης του καρκίνου του προστάτη. Ο σκοπός της είναι να ορίσει ένα πρωτεύοντα βαθμό που αντιστοιχεί στο πιο συχνά παρατηρούμενο πρότυπο ανάπτυξης του όγκου, και έναν δευτερεύοντα βαθμό που αντιστοιχεί στο δεύτερο σε συχνότητα πρότυπο ανάπτυξης του όγκου.

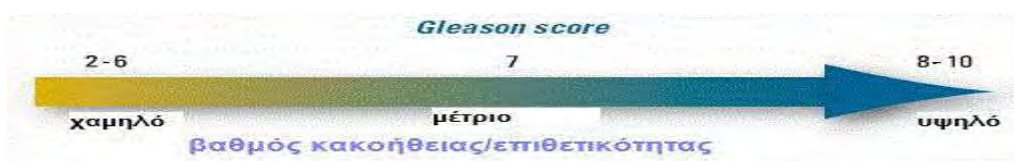
Η βαθμονόμηση για κάθε βαθμό κυμαίνεται από το 1 έως το 5. Αν το σύνολο του εξεταζόμενου υλικού έχει μόνο ένα είδος προτύπου, τότε τόσο ο κύριος, όσο και ο δευτερεύων βαθμός αναφέρονται με τον ίδιο αριθμό.

Το Gleason score κυμαίνεται από το 2 έως το 10 και προκύπτει από το άθροισμα του πρωτεύοντος και του δευτερεύοντος βαθμού.

Οι καλά διαφοροποιημένοι όγκοι έχουν Gleason score 2-4, οι μέτρια διαφοροποιημένοι όγκοι έχουν Gleason score 5-6 και οι χαμηλής διαφοροποίησης όγκοι έχουν Gleason score 8-10, ενώ οι όγκοι με Gleason score 7 ταξινομούνται, άλλες φορές ως μετρίως και άλλες φορές ως χαμηλής διαφοροποίησης. Οι όγκοι με Gleason score 1 και 2 χαρακτηρίζονται από μικρούς ομοιόμορφους αδένες⁵¹. (Εικ. 3)

Η Διεθνής Εταιρία Ουρολογικής Παθολογικής Ανατομίας το 2005, αναθεώρησε το σύστημα βαθμονόμησης κατά Gleason, το οποίο εφαρμόζονταν από το 1974⁵², διευρύνοντας τα πεδία εφαρμογής του βαθμού 4 και μειώνοντας την εφαρμογή του βαθμού 3⁵³. Σε μία μελέτη η αλλαγή αυτή, έδειξε βελτιωμένη συμφωνία της βαθμονόμησης κατά Gleason και των προγνωστικών ομάδων⁵⁴.

Οι Albertsen και συν., έδειξαν σε αναδρομική μελέτη 767 ανδρών με καρκίνο του προστάτη ηλικίας 55 έως 74 ετών, ότι ασθενείς με Gleason score 5 είχαν 6%-11% πιθανότητα θανάτου από τη νόσο στα 20 έτη, ασθενείς με Gleason score 7 ή 8 είχαν 70% πιθανότητα και ασθενείς με Gleason score 10 είχαν 87% πιθανότητα⁵⁵, αποδεικνύοντας έτσι την προγνωστική αξία του Gleason score.



Εικόνα 3 Περιγραφή της επιθετικότητας του όγκου κατά Gleason score (Πηγή: <http://www.ourologos.gr>)

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

3.1 Ορισμός και παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας

Με τον όρο παχυσαρκία (obesity) εννοούμε την συσσώρευση λίπους στο ανθρώπινο σώμα πέραν της ποσότητας που είναι απαραίτητη για την αρμονική λειτουργία του. Η συσσώρευση αυτή έχει αντίκτυπο σε πολλά νοσήματα και μεταβολικές διαταραχές, καθώς επίσης και με αύξηση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας του οργανισμού⁵⁶.

Η παχυσαρκία διακρίνεται σε δύο τύπους: την *κεντρική* (σπλαχνική) παχυσαρκία, δηλαδή την αυξημένη κατανομή λίπους στο άνω τμήμα του σώματος και την *περιφερική* παχυσαρκία, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη εναπόθεση λίπους στους μηρούς, στους γλουτούς ή τον συνδυασμό και των δύο. Η πρόσληψη και η κατανάλωση θερμίδων, μας υποδηλώνουν την άμεση συσχέτιση του σωματικού βάρους με το ισοζύγιο ενέργειας. Όταν η πρόσληψη ενέργειας υπερτερεί της κατανάλωσης της, τότε αυξάνεται το σωματικό βάρος, ιδιαίτερα ο λιπώδης ιστός⁵⁷.

Το λίπος αποτελεί απαραίτητο συστατικό του ανθρώπινου σώματος και αποθηκεύεται στον λιπώδη ιστό, ο οποίος εκκρίνει ορμόνες (μεταβολικός ιστός). Το ποσοστό του λίπους στη σύσταση του ανθρώπινου σώματος εξαρτάται τόσο από την ηλικία όσο και από το φύλο, ενώ το φυσιολογικό ποσοστό λιπώδους ιστού παρουσιάζει σημαντική απόκλιση μεταξύ διαφορετικών ατόμων. Τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, το ποσοστό του λίπους αυξάνεται με την ηλικία, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί αν πρόκειται για φυσιολογικό φαινόμενο ή αν οφείλεται στην αυξημένη πρόσληψη. Το φυσιολογικό ποσοστό λίπους στους άνδρες αποτελεί το 15-20% της σύστασης του σώματος, ενώ στις ενήλικες γυναίκες το ποσοστό είναι 25-29%⁵⁷.

Η διαταραχή του ισοζυγίου ενέργειας, η διαφορά δηλαδή μεταξύ προσλαμβανόμενης και καταναλισκόμενης ενέργειας, που αποτελείται από το βασικό μεταβολισμό, τη σωματική δραστηριότητα και τη θερμιδική ενέργεια των τροφών, έχει ως αποτέλεσμα την παχυσαρκία.

Ο άνθρωπος οργανισμός προσλαμβάνει ενέργεια μέσω της τροφής, η οποία περιέχει πρωτεΐνες, λίπη, υδατάνθρακες, νερό, ανόργανα συστατικά, ιχνοστοιχεία και βιταμίνες. Στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας, η σύσταση της τροφής σε συνδυασμό με τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα κατέχει

σημαντικό ρόλο. Ένας ενήλικας πρέπει να προσλαμβάνει την ημέρα κατά μέσο όρο 1.500 έως 2.500 θερμίδες και η διατροφή του να αποτελείται από 50% υδατάνθρακες, 30% λίπος και 20% πρωτεΐνες.

Το σωματικό βάρος φαίνεται να επηρεάζεται από τον τρόπο διατροφής και τις διατροφικές συνήθειες. Η σιτιογενής θερμογένεση, δηλαδή η παραγωγή επιπλέον θερμότητας από τον οργανισμό μετά από την κατανάλωση οποιασδήποτε ποσότητας τροφής είναι μεγαλύτερη κατά τις πρωινές ώρες ενώ μειώνεται κατά τις βραδινές. Γι' αυτό τα άτομα που συνήθως δεν τρώνε πρωινό, λόγω της μειωμένης σιτιογενούς θερμογένεσης επηρεάζουν αρνητικά την ημερήσια κατανάλωση ενέργειας⁵⁷.

Για να μελετηθεί η αύξηση του σωματικού βάρους και λιπώδη ιστού, οι επιστήμονες εστίασαν σε ένα πολύπλοκο σύστημα αλληλορύθμισης, το οποίο έχει στόχο να διατηρήσει την ενεργειακή ισορροπία του οργανισμού. Αυτό το σύστημα αλληλορύθμισης απαρτίζεται από δύο άξονες, τον περιφερικό και τον κεντρικό. ο περιφερικός άξονας περιλαμβάνει τον λιπώδη ιστό και ο κεντρικός άξονας περιέχει τα κέντρα που βρίσκονται στον υποθάλαμο και ρυθμίζουν το αίσθημα της πείνας, της όρεξης και του κορεσμού^{57,58}.

Ο υποθάλαμος ως λιποστάτης, κατέχει κεντρικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση του ανθρώπινου οργανισμού.

Ο λιπώδης ιστός, εκτός από χώρο αποθήκευσης λιπιδίων, αποτελεί ένα μεγάλο ενδοκρινή αδέν, εκκρίνοντας πεπτιδικές και μη πεπτιδικές ορμόνες με ενδοκρινική, παρακρινική και αυτοκρινική δράση. Ο λιπώδης ιστός μέσω της λεπτίνης επικοινωνεί με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και η ορμόνη αυτή και επηρεάζει την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας. Η υπερφαγία μέσα σε 12 ώρες, αυξάνει την παραγωγή της λεπτίνης κατά 40%, μετά από το γεύμα. Αντίθετα η νηστεία εντός 48 ωρών, ελαττώνει τα επίπεδα της λεπτίνης κατά 60-70%^{57,58,59}.

Για να διατηρηθεί το σωματικό βάρος και οι αποθήκες ενέργειας του οργανισμού τα προσλαμβανόμενα λίπη και υδατάνθρακες υποβάλλονται σε οξειδωση. Εάν η οξειδωση των λιπών είναι μειωμένη σε σχέση με την προσλαμβανόμενη ποσότητα τότε εμφανίζεται το φαινόμενο της παχυσαρκίας⁵⁸.

Η κατανάλωση ενέργειας έχει τρεις μορφές: το βασικό μεταβολισμό, τη σωματική δραστηριότητα και τη σιτιογενή θερμογένεση.

Ο βασικός μεταβολισμός προσδιορίζεται είτε με τη μέτρηση της ταχύτητας με την οποία καταναλώνεται το οξυγόνο στους ιστούς είτε με τον υπολογισμό της θερμότητας που παράγεται από ένα άτομο σε κατάσταση ηρεμίας, έπειτα από την πρωινή έγερση και ύστερα από νηστεία 12 ωρών τουλάχιστον. Ο ημερήσιος βασικός μεταβολισμός εκφράζει την ενέργεια που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων και μετράται σε χιλιοθερμίδες (Kcal). Ο βασικός μεταβολισμός εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το σωματικό βάρος⁵⁷.

Ως σωματική δραστηριότητα ορίζεται το αποτέλεσμα της αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας πάνω από τα επίπεδα του βασικού μεταβολισμού, μετά από τη σύσπαση των σκελετικών μυών. Η

παραγόμενη από την τροφή θερμογένεση (σιτιογενής θερμογένεση) καθορίζεται από την αύξηση του μεταβολικού ρυθμού ύστερα από την πρόσληψη τροφής και είναι περίπου ίση με το 10% των ημερήσιων προσλαμβανόμενων θερμίδων⁵⁷.

Η σωματική δραστηριότητα παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας. Κάθε ζωντανός οργανισμός χρειάζεται κίνηση για να καλύψει τις βιολογικές του ανάγκες και για να προσαρμοστεί στο περιβάλλον.

Η μείωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας με παράλληλη αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, οδηγεί σε σημαντική απώλεια σωματικού βάρους και στην μακροχρόνια διατήρησή του⁵⁷.

3.2 Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) – Body Mass Index (BMI)

Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), προτάθηκε από τον Βέλγο επιστήμονα Adolphe Quetelet για την εκτίμηση του σωματικού λίπους το 1840 και ισούται με το πηλίκο του βάρους προς το ύψος στο τετράγωνο⁶⁰.

$$\Delta.Μ.Σ = \frac{\text{Βάρος σε χιλιόγραμμα (Kg)}}{(\text{Ύψος σε μέτρα})^2 \text{ (m)}^2}$$

Είναι ένας τρόπος διαχωρισμού των κατηγοριών των ανθρώπων ανάλογα με το βάρους τους, εκτιμώντας το σωματικό λίπος και βοηθάει στην εύρεση των κινδύνων της υγείας του ατόμου που οφείλονται σε αυτό. Η συσχέτιση του με το ποσό του αποθηκευμένου λίπους είναι πολύ υψηλή, αποτελώντας έτσι έναν εύκολο και αξιόπιστο τρόπο εκτίμησης της παχυσαρκίας^{61,62}.

Όσο μεγαλύτερος είναι ο δείκτης αυτός τόσο χειρότερα αποτελέσματα αναμένουμε στην υγεία του ατόμου⁶³.

Ακόμα είναι ανεξάρτητος από την ηλικία, επίσης δεν λαμβάνει στον υπολογισμό του την κατανομή του σώματος, το πόσο φαρδύ είναι ένα σώμα και είναι ίδιος και για τα δύο φύλα. Κάτι που τον καθιστά εύκολο στην χρήση του, χωρίς όμως να λαμβάνει αυτούς τους σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν το ανθρώπινο σωματότυπο και το κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων ασθενειών. Έρευνες έχουν δείξει ότι για διαφορετικούς πληθυσμούς με τον ίδιο δείκτη μάζας σώματος, οι εκτιμήσεις των ασθενειών μπορεί να μην συμφωνούν με την πραγματικότητα. Επίσης φάνηκε από μελέτες και σε δείγμα 250.000 ανθρώπων ο δείκτης αυτός αντιμετωπίζει προβλήματα στην εκτίμηση καρδιαγγειακών παθήσεων σε ελαφριές μορφές μόνο της παχυσαρκίας⁶⁴.

Σύμφωνα με την κλινική ταξινόμηση με βάση το BMI ως κατώτατο όριο ορισμού της παχυσαρκίας τίθεται το BMI=30Kg/m². Τα άτομα με BMI=30-34,9 Kg/m², κατατάσσονται (πάσχουν) στην ήπιου βαθμού παχυσαρκία, τα άτομα με BMI=35-39,9 Kg/m² στην μετρίου βαθμού παχυσαρκία και τα άτομα με BMI>40 Kg/m² στην βαριά ή νοσογόνο παχυσαρκία. Τέλος, στη βαριά ή νοσογόνο παχυσαρκία διακρίνεται η υποκατηγορία της υπερνοσογόνου παχυσαρκίας, η οποία περιλαμβάνει παχύσαρκους με BMI>53 Kg/m² ⁶⁵. (Πίνακας 4)

Πίνακας 4 Ταξινόμηση ενηλίκων με βάση το BMI (WHO 1995 στο Παπαβραμίδης, 2002, σελ. 54)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	BMI Kg/m²
Λεπτοί ή ελλειποβαρείς	<18,5
Φυσιολογικού Βάρους	18,5-24,9
Προπαχύσαρκοι	25-29,9
Παχύσαρκοι κατηγορίας I (ήπια παχυσαρκία)	30-34,9
Παχύσαρκοι κατηγορίας II (μέτρια παχυσαρκία)	35-39,9
Παχύσαρκοι κατηγορίας III (βαριά ή νοσογόνος παχυσαρκία)	40-52,9
Υπερνοσογόνος παχυσαρκία	>53

3.3 Παχυσαρκία και καρκινογένεση

Η παχυσαρκία είναι μια κλινική κατάσταση η οποία μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες για την υγεία του ατόμου. Η εμφάνισή της οφείλεται στον κακό συνδυασμό τόσο της ποσότητας τροφής όσο της ποιότητας και του τρόπου ζωής.

Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην υγεία είναι ανάλογες με τη διάρκεια και τη σταδιοποίηση της νόσου. Όσο υψηλότερος είναι ο δείκτης μάζας σώματος τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων⁶⁶.

Μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασίας σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους διατρέχουν τα υπέρβαρα ή τα παχύσαρκα άτομα, αναπτύσσοντας καρκίνους όπως, του χοληδόχου πόρου, του μαστού, του προστάτη, του εντέρου και των νεφρών⁶⁷.

Ο μηχανισμός δημιουργίας και εκδήλωσης καρκίνου είναι σύνθετος και πολύπλοκος. Τα λιποκύτταρα έχουν δράση σε πολλές λειτουργίες του οργανισμού, όπως στην έκκριση ορμονών (ινσουλίνη και οιστρογόνα).

Η αύξηση του κινδύνου πρόκλησης καρκίνου οφείλεται στα λιποκύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν στο αίμα αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες με αποτέλεσμα πολλά κύτταρα να αναπτύσσονται πιο γρήγορα και με μεγαλύτερο ρυθμό από το φυσιολογικό. Τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται ταχύτερα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να μετατραπούν σε καρκινικά.

Ένας ακόμη λόγος για την ανάπτυξη καρκίνου είναι ότι στο λίπος συγκεντρώνονται τοξικές ουσίες οι οποίες απορροφούνται από τον οργανισμό μέσω διαφόρων μηχανισμών δίχως να αποβάλλονται⁶⁸.

Οι Parkin και συν., διαπίστωσαν ότι το 5,5% των 17.294 περιπτώσεις καρκίνου οφείλονταν στο υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία⁶⁹.

Σε μία μεγάλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 900.000 ενήλικες, (404.576 άνδρες και 495.477 γυναίκες) που διεξήχθη στις ΗΠΑ, είχε σκοπό να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου. Στην αρχή της μελέτης κανείς από του συμμετέχοντες δεν είχε κάποια μορφή καρκίνου. Έπειτα από 16 έτη παρακολούθησης σημειώθηκαν 57.145 θάνατοι από καρκίνο. Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν είναι ότι τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα της μελέτης με ΔΜΣ 30-40 Kg/m² είχαν ιδιαίτερα μεγάλη πιθανότητα να αναπτύξουν κάποια μορφή καρκίνου που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Το ποσοστό για τους άνδρες ήταν 52% και για τις γυναίκες 62%. Σε σχέση με άτομα φυσιολογικού ΔΜΣ 18.5- 24.9 Kg/m², οι άνδρες είχαν 1.52 φορές περισσότερο κίνδυνο, ενώ οι γυναίκες 1.62 φορές⁷⁰.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο κίνδυνος πρόωρου θανάτου για τους παχύσαρκους είναι 12 φορές μεγαλύτερος από αυτόν για τους ανθρώπους με φυσιολογικό βάρος⁷¹.

3.4 Μεταβολικό Σύνδρομο και καρκινογένεση

Η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου εισήχθη στην Ιατρική εδώ και αρκετά χρόνια από τον Gerald Reaven ως σύνδρομο X. Έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει άμεση σχέση της ινσουλινοαντίστασης και του καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και του μεταβολικού συνδρόμου με πολλές χρόνιες παθήσεις, όπως σπλαγγχνική παχυσαρκία, διαβήτης, υπέρταση, εγκεφαλικό επεισόδιο και καρκίνο⁷².

Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από *σπλαγγχνική και ενδοκοιλιακή παχυσαρκία, αντοχή στη γλυκόζη, υπέρταση, χαμηλή HDL-χοληστερόλη και υψηλά τριγλυκερίδια*. Εάν υπάρχουν τουλάχιστον τρεις από αυτούς τους παράγοντες τότε στοιχειοθετείται η ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου⁷³.

Η συνηγορία της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου διαφαίνεται σε πολλά επιδημιολογικά δεδομένα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου είναι ιδιαίτερα υψηλή. Ένας στους τέσσερις ενήλικες εμφανίζει το σύνδρομο⁷⁴.

Το μεταβολικό σύνδρομο επηρεάζει περίπου 25% των ενηλίκων άνω των 20 ετών και μέχρι 45% του πληθυσμού άνω των 50 ετών, δείχνοντας ότι η επίπτωση του αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία⁷⁴.

Υπολογίζεται ότι 47 εκ. Αμερικανών πάσχουν από το μεταβολικό σύνδρομο ενώ τουλάχιστον 21 εκ. έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον φαίνεται ότι στους ισπανόφωνους Αμερικανούς η συχνότητα του συνδρόμου είναι μεγαλύτερη και μικρότερη σε μη- ισπανόφωνους λευκούς, και σε Αφρικανο-αμερικανούς⁷⁵.

Σύμφωνα με μελέτες, το μεταβολικό σύνδρομο έχει συσχετιστεί με νεοπλασματικές νόσους. Συγκεκριμένα, έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη καρκίνου στο παχύ έντερο, στον προστάτη, καθώς και επανεμφάνιση καρκίνου στο μαστό^{76,77}.

Το μεταβολικό σύνδρομο εκπροσωπεί την αιτιολογική σχέση μεταξύ παχυσαρκίας, ινσουλινοαντοχής και υπερινσουλιναϊμίας. Η παχυσαρκία σχετίζεται άμεσα με τη διαδικασία της αγγειογένεσης. Στη ρύθμιση του σωματικού βάρους συμβάλλει αποτελεσματικά η δράση της λεπτίνης. Τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* μελέτες, η λεπτίνη φαίνεται να συσχετίζεται με την ανάπτυξη κακοήθων εξεργασιών. Επιπλέον, η αντιγονεκτίνη, παράγεται από το λιπώδη ιστό και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο σακχαρώδη διαβήτη, φαίνεται ότι συμμετέχει επίσης στη διαδικασία της ανάπτυξης και της εγκατάστασης διαφόρων κακοηθειών⁷⁵.

3.5 Παχυσαρκία και προστατικός καρκίνος

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του προστατικού καρκίνου. Για να διευκρινιστεί ο συσχετισμός μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου στον προστατικό αδένα, πραγματοποιήθηκε μία μελέτη μεταξύ 1.049 Αφροαμερικανών και 1.083 λευκών Αμερικάνων, πάσχοντες από καρκίνο του προστάτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι οι ασθενείς με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος παρουσίασαν χαμηλής μορφής επιθετικότητας καρκίνου από αυτούς με υψηλό ΔΜΣ, καθώς βρίσκονταν και σε πιο προχωρημένο κλινικό στάδιο.

Από την έρευνα επιπλέον προκύπτει ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της επιθετικής μορφής του καρκίνου του προστάτη και ότι, οι Αφροαμερικανοί παρουσιάζουν πιο επιθετικό καρκίνο από τους λευκούς Αμερικάνους⁷⁸.

Ο Freeland, και ο Platz, διαπίστωσαν, ότι η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη, την επιθετικότητα καθώς και τη θνησιμότητα του. Επίσης η μελέτη τους έδειξε ότι ο υψηλός ΔΜΣ συσχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο θανάτου από διαφορετικούς τύπους καρκίνου μεταξύ των ανδρών, συμπεριλαμβανομένου και αυτού του καρκίνου του προστάτη.

Οι παχύσαρκοι άνδρες είχαν 20% περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν από καρκίνο του προστάτη από τους άνδρες με κανονικό βάρος σώματος⁷⁹.

Οι παχύσαρκοι άνδρες έχουν χαμηλότερες τιμές PSA, με αποτέλεσμα να είναι λιγότερες οι κατευθυνόμενες βιοψίες⁸⁰. Η πτωτική τιμή του PSA, οφείλεται στο ότι στην παχυσαρκία παρατηρείται αυξημένη αιματική ροή που οδηγεί σε αιμοδιάλυση του PSA, επειδή ο συνολικός του όγκος του PSA στο αίμα παραμένει σταθερός και δεν αλλάζει με βάση το ΔΜΣ. Μεταξύ ανδρών με καρκίνο του προστάτη, έχει αναφερθεί ότι η τιμή του PSA είναι 7% χαμηλότερη σε υπέρβαρους ασθενείς, 14% χαμηλότερη σε παχύσαρκους ασθενείς, και 18% χαμηλότερη σε σοβαρά παχύσαρκους ασθενείς, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ. Παρόμοιες μειώσεις στα επίπεδα του PSA, αναφέρονται για υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα χωρίς καρκίνο του προστάτη⁸¹.

Στην παχυσαρκία ο προστάτης είναι μεγαλύτερος και η δακτυλική εξέταση πιο δυσκολότερη, με αποτέλεσμα να υπάρξουν λιγότερες θετικές βιοψίες, άρα και περισσότεροι αδιάγνωστοι καρκίνοι⁸².

Στην παχυσαρκία παρατηρούνται ορμονικές διαταραχές, που δρουν αθροίστηκα με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου.

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης στους άνδρες μεταξύ 20ου και 50ου έτους είναι υψηλά, μετά το 40ο έτος, αρχίζει μία σταδιακή μείωση κατά 1.2% κάθε έτος. Έπειτα, αρχίζει η μείωση της δεσμευτικής ορμόνης (SHBG), κατά 1.2% και μείωση της ολικής τεστοστερόνης κατά 0.4% και τελικά στο 70ο έτος, η μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης στο αίμα αγγίζει το 30%⁸³.

Στους παχύσαρκους άνδρες συναντάμε την αντίστροφη σχέση μεταξύ τεστοστερόνης και παχυσαρκίας, το οποίο φαίνεται να επηρεάζει την λειτουργία του προστατικού αδένου. Υπολογίζεται πως όσοι έχουν χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, έχουν 48% μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο του προστάτη, απ' ό,τι αυτοί που έχουν φυσιολογικά επίπεδα.

Τα επίπεδα της δεσμευτικής ορμόνης (SHBG) είναι χαμηλά στην παχυσαρκία. Η SHBG είναι μία πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ και συνδέεται με την τεστοστερόνη με μεγάλη δεσμευτική ικανότητα, ενώ αντίθετα συνδέεται με χαμηλή δεσμευτική ικανότητα με την οιστραδιόλη.

Στην παχυσαρκία τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης είναι χαμηλά και αυτό συμβαίνει γιατί είναι χαμηλά τα επίπεδα της SHBG. Τα οιστρογόνα όπως η οιστρόνη και η οιστραδιόλη βρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα στους παχύσαρκους άνδρες και αυτό οφείλεται στην αυξημένη περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, καθώς ο λιπώδης ιστός είναι αυτός που συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στην μετατροπή αυτή. Κατά συνέπεια όσο περισσότερος είναι ο λιπώδης ιστός, τόσο μεγαλύτερη είναι και η περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα⁸⁴.

3.6 Μεταβολικό Σύνδρομο και καρκίνος του προστάτη

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ένα μεγάλο ποσοστό των ανδρών με μεταβολικό σύνδρομο, παρουσιάζει αλλοίωση στα επίπεδα των ορμονών τους, όπως της τεστοστερόνης, της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης και έχει δείχθει ότι συμβάλλει στην επιθετικότητα του καρκίνου του προστάτη. Αν και υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η ινσουλίνη ορού, το επίπεδο γλυκόζης νηστείας και η αντίσταση στην ινσουλίνη, συσχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη⁸⁵. Μελέτες σε ζώα έχουν επίσης αποκαλύψει ότι η μείωση του επιπέδου της IGF-1 μειώνει τον κακοήθη σχηματισμό⁸⁶. Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η υπερινσουλιναμία σχετίζεται με καρκίνο του προστάτη⁸⁷.

Ορισμένες μελέτες, έχουν δείξει ότι οι παράγοντες που συνθέτουν το μεταβολικό σύνδρομο, μπορούν να οδηγήσουν σε μία πιο επιθετική μορφή καρκίνου προστάτη⁸⁸.

Μελέτες σε Σκανδιναβούς και σε Αφροαμερικανούς έχουν βρει μια θετική συσχέτιση, ενώ άλλοι βρήκαν μια αντίστροφη συσχέτιση σε ένα μικτό πληθυσμό ή καμία σχέση με Σκανδιναβούς ή Καυκάσιους στις ΗΠΑ^{89,90}.

Οι Emin Ozbek και συν. (2014), μελέτησαν δύο ομάδες αντρών με μεταβολικό σύνδρομο και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Διαπίστωσαν ότι οι άντρες που πληρούσαν τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου είχαν χαμηλά επίπεδα PSA, αλλά ο βαθμός κακοήθειας του όγκου ήταν πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με τους άντρες χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Επίσης δεν παρατηρήθηκε να σχετίζεται το μεταβολικό σύνδρομο με τον όγκο του προστάτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή⁹¹.

Οι Audrey Blanc-Lapierre και συν. (2015), σε μια μεγάλη μελέτη 1937 αντρών, με τους 532 να είναι υψηλού βαθμού κακοήθειας, τα ευρήματα τους παρείχαν ενδείξεις, πρώτων για μία αρνητική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου και καρκίνο του προστάτη καθώς τα αποτελέσματα είχαν οριακή επίδραση και δεύτερων έδειξαν μία συνεργική αλληλεπίδραση μεταξύ του διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας με τη νόσο⁹².

Μία μετα-ανάλυση 14 μελετών έδειξε ότι καμία σχέση έχει το μεταβολικό σύνδρομο με τον καρκίνο του προστάτη, εκτός από την υπέρταση και την μεγάλη περίμετρο μέσης, να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του προστατικού καρκίνου⁹³.

Όπως διαφαίνεται από τις μελέτες το μεταβολικό σύνδρομο δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί, αν όντως στην ολότητά του επηρεάζει τον καρκίνο του προστάτη ή μόνο κάποιοι από τους παράγοντές του.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

4.1 Η επίδραση της διατροφής στον καρκίνο

Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει διεξαχθεί μεγάλος αριθμός μελετών για να διερευνηθεί ο ρόλος της διατροφής στην ανάπτυξη διαφόρων μορφών καρκίνου. Το πιο σταθερό εύρημα μέχρι στιγμής είναι η συσχέτιση που παρατηρήθηκε μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και του μειωμένου κινδύνου για καρκίνο του αναπνευστικού και του πεπτικού συστήματος, ενώ η υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος συνδέεται με υψηλό βαθμό ανάπτυξης καρκίνου και κυρίως του παχέος εντέρου.

Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η επίπτωση του καρκίνου εμφανίζει σημαντική γεωγραφική διακύμανση. Στις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες της Ευρώπης, της Βόρειας Αμερικής και της Αυστραλίας, έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου, του προστάτη, του ενδομητρίου, των ωοθηκών και του πνεύμονα, από ότι στις αναπτυσσόμενες χώρες όπως της Ασίας και της Αφρικής. Ενώ, οι καρκίνοι του στομάχου, του ήπατος, του οισοφάγου και του τραχήλου της μήτρας είναι πιο συχνοί στις αναπτυσσόμενες χώρες της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής, της Αφρικής και της Ασίας.

Πολλές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι στην επίπτωση του καρκίνου, ένα από τα βασικά επιχειρήματα για την υπόθεσή του είναι ο τρόπος ζωής και το περιβάλλον, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία του.

Η προστατευτική δράση των φρούτων και των λαχανικών προτάθηκε για πρώτη φορά από μελέτες ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθησαν στη δεκαετία του 1970 και κατ' επανάληψη επιβεβαιώνονται τα τελευταία χρόνια. Σε επιδημιολογικές μελέτες παρατηρήθηκε μείωση έως και 50% του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πεπτικού και του αναπνευστικού συστήματος, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες ενδεχομένου κινδύνου όπως είναι το αλκοόλ, ο καπνός, η παχυσαρκία και η σωματική άσκηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κατανάλωση κατά μέσο όρο άνω των 500gr λαχανικά την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου κατά 60%⁹⁴. Οι Farvid MS και συν., (2016), ανέφεραν ότι η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών κατά την εφηβεία και την πρόωμη ενηλικίωση μπορεί να μειώσει σημαντικά την εμφάνιση καρκίνου του μαστού⁹⁵.

Η γνώμη των ερευνητών σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρέχονται από τις μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς που καταναλώνουν διάφορα φρούτα και λαχανικά υποδηλώνουν ότι η προστατευτική επίδραση είναι πιθανόν να οφείλεται σε μία ποικιλία χημικών ουσιών και χαρακτηριστικών που υπάρχουν στα περισσότερα λαχανικά και φρούτα.

Η κατανάλωση κρέατος αποδείχθηκε ότι συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη καρκίνου, ειδικά το επεξεργασμένο και κόκκινο κρέας. Προοπτικές μελέτες έδειξαν αυξημένη συσχέτιση του επεξεργασμένου κρέατος και του ορθοκολικού καρκίνου. Λόγω της ετερογένειας των τροφίμων που περιλαμβάνονται στην κατηγορία «επεξεργασμένο κρέας», δεν είναι δυνατόν να εντοπιστούν τυχόν συγκεκριμένα τρόφιμα τα οποία μπορεί να σχετίζονται με κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Οι Norat και συν., σε μία μετα-ανάλυση, διαπίστωσαν ότι η ημερήσια κατανάλωση 40 – 80gr διαφορετικών προϊόντων με βάση το κρέας, αποτελεί σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου⁹⁴. Σε μία μελέτη οι Farvid MS και συν., (2014) έδειξαν ότι η μεγαλύτερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος κατά τη διάρκεια της εφηβείας σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού πριν από την εμμηνόπαυση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επιλογή άλλων πηγών πρωτεΐνης στην εφηβεία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για καρκίνου του μαστού⁹⁶.

Η υπόθεση ότι η υψηλή πρόσληψη λίπους που αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της διατροφής δυτικού τύπου, βρέθηκε στο επικέντρο των περισσότερων επιδημιολογικών και εργαστηριακών πειραματικών μελετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου με την πρόσληψη ζωικού λίπους⁹⁴. Μία μερίδα την ημέρα κόκκινο κρέας ή μεταποιημένο κόκκινο κρέας σχετίστηκε με 10% και 16% υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο, αντίστοιχα⁹⁷.

Στην έκθεση WCRF / AICR 2007, μία ομάδα εμπειρογνώμων ανέφερε ότι το γάλα προστατεύει πιθανώς από καρκίνο του παχέος εντέρου και ότι υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις που να υποδηλώνουν ότι το γάλα προστατεύει από τον καρκίνο της ουροδόχου κύστη και του προστάτη. Η συσχέτιση αυτές αφορούσαν γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλά σε λιπαρά και όχι σε υψηλής περιεκτικότητας λιπαρά⁹⁸.

Μελέτες σε πειράματα ζώων απέδειξαν ότι οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα πλούσια σε ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και κυρίως του λινολεϊκού οξέος διεγείρει την ανάπτυξη όγκου στο μαστό καθώς και την μετάστασή του, ενώ οι δίαιτες πλούσιες σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, κυρίως το α-λινολεϊκό οξύ, αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου και της πιθανής μετάστασης του καρκίνου του μαστού, καθώς επίσης άλλες μελέτες έδειξαν μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου⁹⁴. Πιθανοί μηχανισμοί για τα παραπάνω ευρήματα περιλαμβάνουν αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος⁹⁹.

Η υπόθεση ότι η υψηλή πρόσληψη αλατιού και τροφίμων διατηρημένα σε αλάτι, σχετίστηκε θετικά με τον καρκίνο του στομάχου. Η μελέτη Intersalt που πραγματοποιήθηκε σε 24 χώρες έδειξε

αυτή την ισχυρή συσχέτιση, επιβεβαιώνοντας την αργότερα κι άλλες μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Το άλας από μόνο του δεν είναι καρκινογόνος ουσία, αλλά προκαλεί γαστρική μεταπλασία, που είναι μία πρόδρομη παθογόνος βλάβη στο γαστρικό καρκίνο.

Η βιταμίνες και τα ανόργανα συστατικά αποτέλεσαν το σημείο εκκίνησης αρκετών ερευνών, καθώς έχει αποδειχθεί ο προστατευτικός ρόλος των φρούτων και των λαχανικών σε σχέση με τον καρκίνο και άλλες παθήσεις.

Οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί κυρίως στα καροτενοειδή, την βιταμίνη Α (ρετινόλη), την βιταμίνη Ε, την βιταμίνη C, βιταμίνη Β (φολικό οξύ, Β6). Η βιολογική βάση αυτών των βιταμινών είναι η συμμετοχή τους σε μεταβολικούς μηχανισμούς παρέχοντας αντιοξειδωτική δράση (καροτενοειδή, βιταμίνες C και E) και μεθυλίωση (φολικό οξύ, Β6).

Αρκετές μελέτες κούρτης με βάση μετρήσεις του αίματος έδειξαν ισχυρά αποτελέσματα ότι τα άτομα με χαμηλά επίπεδα β-καροτένιου είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Πιο ασθενή αποτελέσματα των καροτενοειδών αναφέρθηκαν για καρκίνους του οισοφάγου, του στομάχου, του μαστού και του τραχήλου της μήτρας.

Η χαμηλή διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης C, έχει βρεθεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του στομάχου, του στοματοφάρυγγα, του οισοφάγου και λιγότερο με του πνεύμονα, του παγκρέατος και του τραχήλου της μήτρας.

Χωρίς ισχυρή στατιστική σημαντικότητα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης E σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, του τραχήλου και του παχέος εντέρου.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στους ερευνητές έχει το φυλλικό οξύ, όπου η υψηλή διατροφική του πρόσληψη σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και αδενωματώδεις πολύποδες του παχέος εντέρου. Το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη Β6 συμμετέχουν στη σύνθεση της μεθειονίνης και της χολίνης ως δότες μεθυλίου. Η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος οδηγεί στην συσσώρευση ομοκυστεΐνης. Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης, βρέθηκε ότι οδηγούν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και αυξημένη θνησιμότητα στον καρκίνο. Σε τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές βρέθηκε μέτρια προστασία κατά των υποτροπών των πολυπόδων του παχέος εντέρου σε άτομα που λάμβαναν συμπληρώματα αλάτων ασβεστίου.

Σε επιδημιολογικές μελέτες στην Κίνα διαπίστωσαν, ότι η ανεπάρκεια ψευδαργύρου ήταν κοινό χαρακτηριστικό εκείνων που έπασχαν από καρκίνο του οισοφάγου. Ορισμένες πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η έλλειψη σεληνίου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.

Κλινικές δοκιμές με βάση τα συμπληρώματα από β-καροτένιο και βιταμίνες E και C σε σχέση με τον καρκίνο του πνεύμονα, του οισοφάγου και του στομάχου, παρήγαγαν διαφορετικά αποτελέσματα, μάλιστα οι μελέτες της Φιλανδίας και των ΗΠΑ έδειξαν αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα, ενώ οι άλλες έδειξαν πως δεν βρέθηκε καμία προστατευτική επίδραση με τους παραπάνω καρκίνους.

Οι Blot WJ και συν., σε μελέτη με συνδυασμό βιταμινών και μετάλλων (β-καροτένιο+βιταμίνη E+σελήνιο), παρατήρησαν μείωση κατά 13% της συνολικής θνησιμότητας από καρκίνο, με σημαντική μείωση κατά 21% της θνησιμότητας από καρκίνο του στομάχου, αλλά καμία σημαντική μείωση του καρκίνου του οισοφάγου⁹⁴.

Στους πίνακες 5, 6 και 7 παρατίθεται συγκεντρωτικά η επίδραση των στοιχείων της διατροφής με τον κίνδυνο ανάπτυξης διάφορων τύπων καρκίνου¹⁰⁰.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Βαθμός συσχέτισης των διαφόρων τύπων καρκίνου με την κατανάλωση κύριων ομάδων τροφίμων (τροποποιημένος)

Εντόπιση καρκίνου	Λαχανικά	Φρούτα	(κόκκινο) Κρέας	Γαλακτοκομικά
Στοματική κοιλότητα	- - -	- - -		
Οισοφάγος	- - -	- - -		
Στομάχι	- - -	- - -		
Παχύ έντερο	- -	-	+ +	- -
Ήπαρ	-			
Πάγκρεας	-	-	+	
Λάρυγγας	- -	- -		
Πνεύμονας	- - -	- -		
Μαστός	- -	- -		
Ενδομήτριο	-	-		
Τράχηλος μήτρας	-	-		
Ωοθήκες	-	-		
Προστάτης	-		+	-
Ουροδόχος κύστη	- -	- -		-
Νεφρός	-		+	

- - -: ισχυρή αρνητική συσχέτιση. - -: πιθανή αρνητική συσχέτιση. -: ασθενής αρνητική συσχέτιση. +++: ισχυρή θετική συσχέτιση. ++: πιθανή θετική συσχέτιση. +: ασθενής θετική συσχέτιση

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Βαθμός συσχέτισης των διαφόρων τύπων καρκίνου με την κατανάλωση μακροδιατροφικών στοιχείων (τροποποιημένος)

Εντόπιση καρκίνου	Πρωτεΐνες	Άμυλο	Ύνες	Κορεσμένα λίπη	Μονοακόρεστα λίπη	Πολυακόρεστα λίπη
Στομάχι		+				
Παχύ έντερο	+		-	+		
Πάγκρεας	+	+	-			
Πνεύμονας				+		
Μαστός			-		-	
Ενδομήτριο			-	+		
Προστάτης				+		

- - : ισχυρή αρνητική συσχέτιση. - : πιθανή αρνητική συσχέτιση. -: ασθενής αρνητική συσχέτιση. +++: ισχυρή θετική συσχέτιση. ++: πιθανή θετική συσχέτιση. +: ασθενής θετική συσχέτιση

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

Βαθμός συσχέτισης των διαφόρων τύπων καρκίνου με την κατανάλωση επιλεγμένων μικροδιατροφικών στοιχείων (τροποποιημένος)

Εντόπιση καρκίνου	Βιταμίνη Α Καρατονοειδή	Φολικό οξύ	Βιταμίνη C	Βιταμίνη E
Στοματική κοιλότητα και φάρυγγας			- -	
Οισοφάγος	-		- -	
Στομάχι	-		- -	
Παχύ έντερο	-	-		-
Πάγκρεας			-	
Πνεύμονας	- (β-καροτένη)		-	-
Μαστός	-			
Τράχηλος μήτρας	-		-	-
Προστάτης	- - (λυκοπένη)			-

- - : ισχυρή αρνητική συσχέτιση. - : πιθανή αρνητική συσχέτιση. -: ασθενής αρνητική συσχέτιση. +++: ισχυρή θετική συσχέτιση. ++: πιθανή θετική συσχέτιση. +: ασθενής θετική συσχέτιση

Εντούτοις, η διαίτα δυτικού τύπου και ο τρόπος ζωής συνδέονται με την υψηλή συχνότητα εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνων. Οι δίαιτες πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πεπτικού και του αναπνευστικού συστήματος, ενώ η υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και προϊόντων αυτού, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κυρίως του παχέος εντέρου⁹⁴.

4.2 Μεσογειακή διατροφή και καρκίνος

Στις χώρες της Μεσογείου έχει παρατηρηθεί η συνολική επίπτωση του καρκίνου να είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με των ΗΠΑ. Η τήρηση του μεσογειακού προτύπου διατροφής σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο διαφόρων τύπων καρκίνου και της θνησιμότητας του.

Η έννοια της μεσογειακής διατροφής αναπτύχθηκε για να αντικατοπτρίσει τις τυπικές διατροφικές συνήθειες που υιοθετήθηκαν στις αρχές τις δεκαετίας του 1960 από τους κατοίκους της λεκάνης της Μεσογείου και κυρίως της Κρήτης αλλά και της υπόλοιπης Ελλάδας, καθώς και της Νότιας Ιταλίας. Η προσκόλληση της μεσογειακής διατροφής έχει αναφερθεί ότι είναι αποτελεσματική τόσο στην πρωτογενή όσο και στην δευτερογενή πρόληψη διαφόρων χρόνιων ασθενειών, όπως στα καρδιαγγειακά νοσήματα, σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες, στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου δύο και σε νεοπλασματικές νόσους.

Η κατανάλωση των τροφίμων που αποτελούν την πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής έχουν τροποποιηθεί από διάφορους ερευνητές της.

Η πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής (Εικ. 4), περιλαμβάνει τρία επίπεδα ανάλογα με τη συχνότητα κατανάλωσης των συγκεκριμένων τροφίμων. Στη βάση της, βρίσκονται τα τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά και σε σημαντικές ποσότητες, ενώ στην κορυφή είναι όσα πρέπει να καταναλώνονται σπάνια και σε μικρές ποσότητες, με το νερό και την φυσική δραστηριότητα να αποτελούν βασικό παράγοντά της¹⁰¹.

Η πρώτη δοκιμή για να αποδειχτεί η προστατευτική δράση της μεσογειακής διατροφής στην δευτερογενή πρόληψη ήταν η μελέτη Lyon Diet Heart (1994). Τα αποτελέσματα έδειξαν εκτός από την προστασία σε καρδιαγγειακές παθήσεις, ότι υπήρξε προστασία και στην εμφάνιση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου. Μία άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη η PREDIMED (2013), με 7.447 συμμετέχοντες, έδειξε ότι καταναλώνοντας >3μερίδες/εβδομάδα ξηρούς καρπούς συσχετίστηκε με μείωση κατά 40% της θνησιμότητας από καρκίνο σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε λιγότερες ποσότητες ή καθόλου¹⁰². Οι Schwingshackl L και Hoffmann G σε μία μετα-ανάλυση (2015), με 11 μελέτες κοόρτης διαπιστώθηκε μείωση κατά 13% της συνολικής θνησιμότητας από καρκίνο¹⁰³.

Εικόνα 4 Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής



Πηγή: <http://images.tanea.gr/assetservice/Image.ashx?c=12931431&r=0&p=0&t=0&q=100&v=1&s=1&w=800&h>

Στον καρκίνο του μαστού διαπιστώθηκε η προστατευτική δράση της μεσογειακής διατροφής σε εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, ενώ καμία από τις μελέτες κοόρτης δεν έδειξε σημαντική σχέση της μεσογειακής διατροφής με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Στον γαστρικό καρκίνο η προστασία της έφτασε έως και 33%, καταναλώνοντας το 1/3 των τροφίμων της πυραμίδας. Στον καρκίνο του ήπατος οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν είναι λίγες, όπου σε όλες διαπιστώθηκε μία σημαντική αντίστροφη συσχέτιση με την μεσογειακή διατροφή κατά 42%¹⁰¹.

Οι Xie J και συν. (2014), έδειξαν πως η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής με τον καρκίνο των ωοθηκών δεν είχε σημαντική συσχέτιση. Στην μελέτη EPIC (2014), όπου συμμετείχαν 477.312 άτομα, διαπίστωσαν μία αρνητική συσχέτιση με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης που ήταν ωστόσο, μη σημαντική. Στον καρκίνο του ενδομητρίου διάφορες μελέτες ασθενών-μαρτύρων δεν έδειξαν σταθερή σημαντικότητα στα αποτελέσματα τους όσο αφορά την μεσογειακή διαίτα και τη συγκεκριμένη νόσο. Στο αναπνευστικό σύστημα, τα δεδομένα των μελετών έδειξαν μη σημαντική συσχέτιση της μεσογειακής διατροφής με την εμφάνιση καρκίνου του αναπνευστικού συστήματος¹⁰¹.

Συγκεκριμένα, οι τροφές της μεσογειακής διατροφής, όπως η υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, δημητριακά ολικής αλέσεως και χαμηλή πρόσληψη κρέατος, συνδέονται αντιστρόφως

ανάλογα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Επίσης η υψηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή, συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας του καρκίνου, καθώς και με μειωμένο κίνδυνο επανεμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου¹⁰¹.

4.3 Διατροφή και καρκίνος του προστάτη

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η διατροφή και ο τρόπος ζωής συνδέονται άμεσα με τον καρκίνο του προστάτη. Η ποσότητα και το είδος του λίπους που καταναλώνονται, αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Τα τρόφιμα με αντιοξειδωτικές ουσίες έχει αποδειχτεί ότι συνεισφέρουν στην πρόληψη και στην εξέλιξη της προστατικής νόσου¹⁰⁴. Δεδομένου ότι οι λίγοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι γνωστοί για την εμφάνιση του καρκίνου του προστάτη, η κατανόηση του ρόλου των διατροφικών παραγόντων στην αιτιολογία του είναι υψηλής σημασίας για τη δημόσια υγεία¹⁰⁵.

4.3.1 Κατανάλωση κόκκινου κρέατος, πουλερικών και πρακτικές μαγειρικής στην επίπτωση του καρκίνου του προστάτη

Μεταξύ των παραγόντων που ευθύνονται για την εμφάνιση του καρκίνου του προστάτη, η πρόσληψη κρέατος θεωρείται ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου.

Αν και οι ενδείξεις είναι περιορισμένες, η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει θετικές συσχετίσεις, πως η πρόσληψη κόκκινου κρέατος σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη, ενώ άλλες μελέτες έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα¹⁰⁵. Οι Colli J και συν. (2005), σε μία οικολογική μελέτη, με δεδομένα από το 1930 έως το 2000, ανέφεραν ότι η πρόσληψη κρέατος ήταν η ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ των διαιτητικών παραγόντων, με αυξημένη τάση της θνησιμότητας από τη νόσο¹⁰⁶.

Για τη σχέση του κόκκινου κρέατος και του καρκίνου του προστάτη, έχουν ειπωθεί πολλές απόψεις. Μελέτες που αφορούσαν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη με το διατροφικό λίπος ήταν λιγότερο συνεπείς, από τις μελέτες που αφορούσαν το κόκκινο κρέας. Άλλες πιθανές απόψεις είναι η παρουσία του ψευδαργύρου στα κρέατα, η οποία είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της τεστοστερόνης, με την παρουσία του σιδήρου στο αίμα των κόκκινων κρεάτων να καταλύει τις οξειδωτικές αντιδράσεις. Επίσης, διαπιστώνεται αντίστροφη σχέση κατανάλωσης κρέατος και λαχανικών, τα οποία περιέχουν αντικαρκινογόνους παράγοντες¹⁰⁵.

Η σχέση του καρκίνου του προστάτη με την κατανάλωση κρέατος μπορεί να οφείλεται σε ισχυρά χημικά καρκινογόνα που παράγονται κατά το μαγείρεμα ή και κατά την επεξεργασία του κόκκινου

κρέατος και των πουλερικών, όπως ετεροκυκλικές αμίνες (HCAs), πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs) και νιτρώδεις ενώσεις¹⁰⁵. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι, ο προστάτης αδένας είναι σε θέση να μεταβολίζει τις χημικές ουσίες, σε ενεργοποιημένες καρκινογόνες ουσίες¹⁰⁷.

Η σχετική αναλογία από αυτές τις ενώσεις στα αλλαντικά, εξαρτάται από την ποσότητα και το είδος του κρέατος που καταναλώνεται, το μαγείρεμα και τη μέθοδο επεξεργασίας, καθώς και τη θερμοκρασία του ψησίματος και τον χρόνο έκθεσης του σε αυτό. Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, εναποτίθενται στην επιφάνεια του καπνιστού ή του ψητού κρέατος, λόγω της πυρόλυσης του λίπους. Οι ετεροκυκλικές αμίνες, σχηματίζονται από την αλληλεπίδραση της κρεατίνης, των αμινοξέων και των αναγωγικών σακχάρων κατά την έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες¹⁰⁵. Το τηγανητό κρέας έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο βλαβερό από το ψητό σε ίδια θερμοκρασία μαγειρέματος, διότι αποδίδει στο κρέας υψηλότερη μεταλλαξιογόνο δράση¹⁰⁸. Από τη στιγμή που οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες και ετεροκυκλικές αμίνες φαίνεται να προκαλούν βλάβη στα προστατικά επιθηλιακά κύτταρα και συσχετίζονται με σχηματισμό παραπροϊόντων του DNA, είναι βιολογικά εύλογο ότι η κατανάλωση κόκκινου ή λευκού κρέατος - μαγειρεμένου σε συνθήκες που ευνοούν τη δημιουργία PAH και HCA - μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για PCA¹⁵⁰.

Σε μελέτη 3.127 ανδρών στις ΗΠΑ (2011), ηλικίας 40-75 ετών, διαπιστώθηκε πως οι άνδρες που κατανάλωναν 3,5 ή περισσότερες μερίδες την εβδομάδα πουλερικά μετά τη διάγνωση είχαν 69% αυξημένο κίνδυνο επιθετικού καρκίνου του προστάτη σε σύγκριση με τους άνδρες που κατανάλωναν λιγότερο από 1,5 μερίδα την εβδομάδα, και αφορούσε στην κατανάλωση πουλερικών με δέρμα και επεξεργασμένα πουλερικά. Επίσης διαπιστώθηκε, πως όσοι προσλάμβαναν πάνω από 1,5 μερίδα την εβδομάδα μοσχάρι, αρνί ή χοιρινό (μεταποιημένο) μετά τη διάγνωση είχαν δύο φορές αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από τον προστατικό καρκίνο¹⁰⁹.

Η μελέτη CaPSURE (2010), έδειξε ότι οι άντρες που κατανάλωναν υψηλή ποσότητα πουλερικών μαζί με την πέτσα μετά τη διάγνωση είχαν 2,26 φορές αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης του καρκίνου του προστάτη¹¹⁰.

Η ποσότητα των καρκινογόνων ουσιών που προκαλούν βλάβη στο DNA του προστάτη, καθορίζεται από την ποσότητα και τον τύπο του κρέατος που καταναλώνεται, τη μέθοδο μαγειρέματος που χρησιμοποιείται και το επίπεδο δραστηριότητας των βασικών ένζυμων του μεταβολισμού που ενεργοποιούν και αποτοξινώνουν τις καρκινογόνες ουσίες¹⁰⁵.

4.3.2 Υδατάνθρακες και καρκίνος του προστάτη

Οι υδατάνθρακες, είναι οργανικές ενώσεις που παίζουν βασικό ρόλο στις κανονικές λειτουργίες των κυττάρων και στην αποθήκευση ενέργειας.

Τρόφιμα όπως, τα φρούτα, το ψωμί, τα ζυμαρικά, τα όσπρια, οι πατάτες κ.α., περιλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες υδατανθράκων. Παρά το γεγονός ότι είναι πηγή ενέργειας, οι υδατάνθρακες παρέχουν μικρές ποσότητες μικροθρεπτικών συστατικών.

Από την δομή τους έχουν χαρακτηριστεί ως μονοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, πολυσακχαρίτες ή ολιγοσακχαρίτες. Οι μονο- και δισακχαρίτες είναι απλοί υδατάνθρακες και βρίσκονται στα φρούτα, στα γαλακτοκομικά προϊόντα, στην επιτραπέζια ζάχαρη και στο σιρόπι υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη. Η υψηλή κατανάλωση απλών υδατανθράκων (δλδ, τα απλά σάκχαρα που μεταβολίζονται ταχέως από το σώμα), μπορεί να οδηγήσει σε υπερινσουλιναίμια και ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας θα είναι η ενεργοποίηση της φλεγμονής και η αύξηση ινσουλίνης αυξητικού παράγοντα IGF-1.

Η κατανάλωση πολύ- και ολιγοσακχαριτών (δλδ, τα σάκχαρα που μεταβολίζονται πιο αργά από το σώμα), όπως είναι δημητριακά ολικής αλέσεως, πατάτες και όσπρια, προάγει τη ρύθμιση της ινσουλίνης και προστατεύει επίσης από την παχυσαρκία¹¹¹.

Λαμβάνοντας υπόψη, τον πιθανό ρόλο της ινσουλίνης στην ανάπτυξη του όγκου και λόγω ότι η μείωση της ινσουλίνης επιτυγχάνεται από τον περιορισμό της πρόσληψης υδατανθράκων, αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν, πως ο περιορισμός υδατανθράκων μπορεί να παίζει προληπτικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη. Δύο μελέτες σε μοντέλα μοσχεύματος προστάτη έδειξαν, πως η δίαιτα χωρίς υδατάνθρακες επιβραδύνει την ανάπτυξη του όγκου του προστάτη, σε σχέση με μία δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά^{112,113}.

Οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων είναι εξαιρετικά αποτελεσματική για την μείωση του σωματικού βάρους και στη διαχείριση της αντίστασης της ινσουλίνης, οπότε μπορεί να επιβραδύνει και την ανάπτυξη του προστάτη¹¹¹. Εκτός από μία μελέτη σκοπιμότητας, που διερεύνησε τις γενετικές αλλαγές του επιθηλίου του προστάτη σε άνδρες που λάμβαναν δίαιτα με χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο, δεν υπάρχουν άλλες δημοσιεύσεις που να αφορά τον περιορισμό υδατανθράκων και του καρκίνου του προστάτη¹¹⁴.

4.3.3 Η πρόσληψη Ω-6 και Ω-3 λιπαρών οξέων στον καρκίνο του προστάτη

Τα ωμέγα-6 και ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) είναι απαραίτητα λιπαρά οξέα, τα οποία πρέπει να προέρχονται από τη διατροφή, διότι ο ανθρώπινος οργανισμός δεν μπορεί να τα συνθέσει. Τις τελευταίες δεκαετίες, η υιοθέτηση της δυτικής διαίτας είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων και την μείωση της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων ως αποτέλεσμα αυτής της πρόσληψης αυξήθηκε η αναλογία ω3/ω6 από 1:1 σε 1:20. Αυτή η σημαντική αλλαγή στη σύνθεση των λιπαρών οξέων είναι παράλληλη με την σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους. Σε πειραματικές μελέτες ανέφεραν πως, τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα, μπορούν να οδηγήσουν

σε συστηματική φλεγμονή. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως εκτός από πρόσληψη και των δύο αυτών λιπαρών οξέως, σημαντικό ρόλο παίζει η αναλογία πρόσληψης ω3/ω6 στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, γι' αυτό η ισορροπημένη αναλογία είναι σημαντική για την υγεία και την πρόληψη της παχυσαρκίας¹¹⁵.

Υπάρχουν δύο κατηγορίες απαραίτητων λιπαρών οξέων, τα ω-6 και τα ω-3. Τα ω-6 αντιπροσωπεύονται από το λινελαϊκό οξύ (LA) και τα ω-3 λιπαρά οξέα από το άλφα-λινολενικό οξύ (ALA). Το λινελαϊκό οξύ είναι άφθονο στη φύση και βρίσκεται στους σπόρους των περισσότερων φυτών εκτός των καρυδιών. Το άλφα-λινολενικό οξύ, βρίσκεται στους χλωροπλάστες των πράσινων φυλλωδών λαχανικών, στον λιναρόσπορο, στα καρύδια, στον τόνο, στον σολομό. Και τα δύο βασικά λιπαρά οξέα μεταβολίζονται σε λιπαρά οξέα μεγαλύτερης αλυσίδας από 20 και 22 άτομα άνθρακα. Το λινελαϊκό οξύ μεταβολίζεται σε αραχιδονικό οξύ (AA), ενώ το άλφα-λινολενικό οξύ σε εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και σε δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA). Το αραχιδονικό οξύ, ανευρίσκεται στα γαλακτοκομικά, αυγά και στα φωσφολιπίδια των σιτηρών που τρέφονται τα ζώα. Το εικοσαπεντανοϊκό οξύ και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ βρίσκονται στα έλαια των ψαριών και ιδιαίτερα στα λιπαρά ψάρια¹¹⁵.

Εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ω-6 λιπαρά οξέα διεγείρουν τον όγκο του προστάτη σε σχέση με τα ω-3 που αναστέλλουν την ανάπτυξη¹¹⁶. Μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε άνδρες που έλαβαν συμπληρώματα διατροφής ω-3 για 4 έως 6 εβδομάδες πριν υποβληθούν σε ριζική προστατεκτομή, παρατηρήθηκε μείωση στον πολλαπλασιασμό του προστάτη¹¹⁷.

Οι Leitzmann και συν. (2004), σε δείγμα 47.866 ανδρών, έδειξαν ότι η αυξημένη πρόσληψη άλφα-λινολενικού οξέος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε προσωρημένο καρκίνο του προστάτη. Σε αντίθεση, η πρόσληψη του εικοσαπεντανοϊκού οξέος και δοκοσαεξανοϊκού οξέος, που μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο σε προχωρημένο καρκίνο του προστάτη¹¹⁶.

Σε μια συστηματική ανασκοπική μελέτη (2015) με 495.321 άνδρες, τα αποτελέσματα έδειξαν, πως τα ψάρια και τα ιχθυέλαια δεν έχουν προστατευτικό ρόλο στην μείωση της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη, στην επιθετικότητά και στη θνησιμότητά του. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι πρέπει να μελετηθεί ένα συγκεκριμένο είδος ψαριού, καθώς και η αναλογία του ιχθυελαίου¹¹⁸.

4.3.4 Πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων και καρκίνος του προστάτη

Η συνολική πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων (400gr/ημέρα), η συνολική πρόσληψη γάλακτος (200 gr/ημέρα), χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γάλα (200 gr/ημέρα)), τυρί (50

gr/ημέρα) και ασβέστιο (400 gr/ημέρα), συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη, δείχνοντας σημαντική αντίστροφη συσχέτιση με το πλήρες γάλα¹¹⁹.

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν σημαντική πηγή πρόσληψης ασβεστίου, αλλά σχετίζονται και με χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης D¹²⁰. Η υψηλή συγκέντρωση βιταμίνης D, ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση και αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό¹²¹. Παρόλο αυτά, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση της βιταμίνης D με τον καρκίνο του προστάτη¹²².

Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η πρόσληψη γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων, οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης αυξητικού παράγοντα IGF-1¹²³.

Η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής σε ασβέστιο και η πρόσληψη ασβεστίου από άλλες πηγές τροφών εκτός των γαλακτοκομικών προϊόντων, φάνηκε πως δεν σχετίζονται με τον καρκίνο του προστάτη¹¹⁹.

Οι Giannucci E και συν. (2007), έδειξαν ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων σχετίζεται περισσότερο με προχωρημένους καρκίνους του προστάτη¹²⁴. Επίσης οι Yang M. και συν. (2015), έδειξαν σε μία αναδρομική μελέτη 926 ανδρών, ότι οι άνδρες που κατανάλωναν ≥ 3 μερίδες/ημέρα του συνόλου των γαλακτοκομικών προϊόντων είχαν 76% υψηλότερο κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας και 141% υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη, σε σύγκριση με τους άνδρες που κατανάλωναν λιγότερο από ένα γαλακτοκομικό προϊόν την ημέρα. Η συσχέτιση μεταξύ της υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα και του κινδύνου θνησιμότητας φαίνεται να είναι πιο ισχυρή από εκείνη με χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα, με μικρή στατιστικά σημαντική διαφορά¹²⁵.

Ο φωσφόρος είναι ένα μεταλλικό στοιχείο που βρίσκεται σε γαλακτοκομικά τρόφιμα, στα κρέατα και στα ψάρια. Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει την πρόσληψη φωσφόρου και του κινδύνου καρκίνου του προστάτη. Η υψηλή πρόσληψη φωσφόρου συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο της υψηλής ποιότητας της νόσου, ανεξάρτητα από την πρόσληψη ασβεστίου¹²⁶.

Η υψηλή πρόσληψη φωσφόρου μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη, μέσω των αποτελεσμάτων της επί του κύκλου εργασιών των οστών. Η υψηλή πρόσληψη φωσφόρου αυξάνει την παραθυρεοειδή ορμόνη, η οποία προωθεί την ανάπτυξη του οστού¹²⁷. Ο καρκίνος του προστάτη κάνει μετάσταση κατά προτίμηση στα οστά και είναι πιο πιθανό να εξαπλωθεί στα οστά με υψηλότερη δραστηριότητα¹²⁸.

Το ασβέστιο και ο φώσφορος, έχουν ανεξάρτητες επιδράσεις σε διαφορετικές χρονικές περιόδους μεταξύ της έκθεσης και της διάγνωσης. Η πρόσληψη ασβεστίου συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο προηγμένου σταδίου και υψηλής ποιότητας ασθένειας από 12-16 έτη μετά την έκθεση, ενώ ο υψηλός φώσφορος, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο προηγμένου σταδίου και υψηλής ποιότητας της νόσου από 0-8 έτη μετά την έκθεση¹²⁶.

4.3.5 Φολικό οξύ και καρκίνος του προστάτη

Το φολικό οξύ που ονομάζεται επίσης βιταμίνη B9, είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη που ανήκει στην οικογένεια των βιταμινών B. Οι ποσότητες του που δεν χρειάζονται στον οργανισμό δεν αποθηκεύονται, αλλά αποβάλλονται από τα ούρα. Αυτό σημαίνει ότι ο ανθρώπινος οργανισμός χρειάζεται κάθε μέρα να προσλαμβάνει από τη διατροφή ή από συμπληρώματα, την ποσότητα φολικού οξέος που χρειάζεται.

Ο ρόλος που έχει το φολικό οξύ στον οργανισμό είναι ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς χρειάζεται για τη δημιουργία νέων κυττάρων, για τη σύνθεση του DNA και του RNA. Παράλληλα είναι απαραίτητο για το μεταβολισμό των πρωτεϊνών. Το φολικό οξύ σε συνέργεια με τη βιταμίνη C και τη βιταμίνη B12 βοηθούν τον οργανισμό να μεταβολίζει, να διασπά, να χρησιμοποιεί και να συνθέτει νέες πρωτεΐνες.

Το φολικό οξύ ανευρίσκεται στα σκούρα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, στο μπρόκολο, στα εσπεριδοειδή, στα φασόλια, στον αρακά, στις φακές, στα καρότα, στους ξηρούς καρπούς και σε σπόρους, σικώτι, κρέας¹²⁹.

Το φυλλικό οξύ, παίζει ένα διπλό ρόλο στην καρκινογένεση του προστάτη. Έχει προστατευτική δράση στη βλάβη του DNA πριν από τον νεοπλασματικό μετασχηματισμό και στη συνέχεια δρα ως υποκινητής της εξέλιξης του όγκου μέσω του αυξημένου κυτταρικού πολλαπλασιασμού¹³⁰.

Τα στοιχεία σχετικά με το ρόλο του φυλλικού οξέος στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη είναι αντικρουόμενα. Σε μία μετα-ανάλυση οι Tio M και συν. (2014), μελέτησαν τα επίπεδα του φολικού οξέος στα αίμα και την διαιτητική πρόσληψη του. Όσο αφορά την διαιτητική δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο του προστάτη, ενώ στα επίπεδα του αίματος παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του προστάτη¹³¹. Επίσης οι Wang R. και συν. (2014) σε μία άλλη μετα-ανάλυση, διαπίστωσαν πως η υψηλή διαιτητική πρόσληψη φυλλικού οξέος (100 μg ανά ημέρα) είχε μικρή ή καθόλου επίδραση στον κίνδυνο του καρκίνου του προστάτη. Ωστόσο, τα υψηλά επίπεδα φολικού οξέος στον ορό του αίματος (αύξηση κατά 5 nmol/L), συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη¹³².

4.3.6 Σταυρανθή λαχανικά και καρκίνος του προστάτη

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι ορισμένες ομάδες φρούτων και λαχανικών μπορεί να έχουν ευεργετικές ιδιότητες στην πρόληψη του καρκίνου. Πολλά σταυρανθή λαχανικά, όπως το λάχανο, το μπρόκολο, το κουνουπίδι, είναι καλές πηγές φυτοχημικών και θα μπορούσαν να έχουν εξαιρετικά αντικαρκινικές ιδιότητες. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ

της κατανάλωσης των σταυρανθών λαχανικών και του κινδύνου του καρκίνου των πνευμόνων, του στομάχου και του μαστού¹³³.

Στον καρκίνο του προστάτη, επτά μελέτες κοόρτης και πέντε μελέτες ασθενών-μαρτύρων, ανέφεραν πως η πρόσληψη σταυρανθών λαχανικών δεν είχε καμία σημαντική συσχέτιση με την συχνότητα εμφάνισης του προστατικού καρκίνου¹³⁴. Ενώ οι Erin L. Richman και συν. (2012), έδειξαν πως μεταξύ των ανδρών με καρκίνο του προστάτη, υπήρξε μια ισχυρή αντίστροφη σχέση μεταξύ σταυρανθών λαχανικών και την εξέλιξη της νόσου. Κανένα άλλο λαχανικό ή φρούτο μετά τη διάγνωση δεν είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο της εξέλιξης του καρκίνου του προστάτη¹³⁵.

Οι Ben Liu και συν. (2012) σε μία μετα-ανάλυση, διαπίστωσαν με οριακά στατιστική σημαντικότητα, πως η υψηλή πρόσληψη σταυρανθών λαχανικών συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη¹³³.

4.3.7 Λυκοπένιο και β- καροτένιο στον καρκίνο του προστάτη

Τα καροτενοειδή παρέχονται σχεδόν αποκλειστικά από τα φρούτα και τα λαχανικά.. Τα καροτενοειδή λειτουργούν ως ισχυρά αντιοξειδωτικά και έχουν επίσης αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την κυτταρική ανάπτυξη και προκαλούν απόπτωση. Μερικά καροτενοειδή είναι πρόδρομες ουσίες της βιταμίνης Α¹³⁶.

Το λυκοπένιο είναι η φυτοχημική ουσία που δίνει κόκκινο χρώμα στις τομάτες. Απ' όλα τα καροτενοειδή, το λυκοπένιο είναι το αποτελεσματικότερο για την εξουδετέρωση των καταστρεπτικών ελευθέρων ριζών.

Μικρές ποσότητες λυκοπενίου βρίσκονται στο καρπούζι, το πεπόνι και στο γκρέιπφρουτ. Όσο αφορά το διατροφικό λυκοπένιο, οι ντομάτες αποτελούν τη μοναδική πλούσια επιλογή, και ειδικότερα ο ντοματοχυμός και η τριμμένη ντομάτα¹³⁷.

Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί για τη σχέση του λυκοπενίου με τον καρκίνο του προστάτη έχουν αναδείξει αντιφατικά αποτελέσματα. Σε μία μετα-ανάλυση (2004), οι Etmnan M. και συν., βρήκαν μία αντίστροφη σχέση με τον καρκίνο του προστάτη με την υψηλή πρόσληψη λυκοπενίου¹³⁸, ενώ οι Chen J. και συν. (2013), δεν βρήκαν καμία επίδραση¹³⁹.

Οι Chen P και συν. (2015) σε μία άλλη μετα-ανάλυση 26 μελετών με 17.517 περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη, διαπίστωσαν πως η πρόσληψη λυκοπενίου 9 έως 21mg την ημέρα και η συγκέντρωση στο αίμα μεταξύ 2,17 και 85 µg/dL, οδηγεί σε αντίστροφη συσχέτιση με τον καρκίνο του προστάτη, μειώνοντας τον κίνδυνο κατά 3%.. Αξίζει να σημειωθεί πως, όταν η τιμή του λυκοπενίου στο αίμα είναι πάνω από 85 µg/dL, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση με τη νόσο¹⁴⁰.

Οι Kirsh VA και συν., βρήκαν ότι η αυξημένη πρόσληψη λυκοπενίου συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη, αλλά μόνο σε άνδρες με οικογενειακό ιστορικό της νόσου¹⁴¹.

Από την πλειοψηφία των μελετών διαπιστώνεται, πως η υψηλότερη κατανάλωση λυκοπενίου σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο του καρκίνου του προστάτη.

Το β-καροτένιο βρίσκεται στα καρότα, τις γλυκοπατάτες, τις κολοκύθες, τις πιπεριές, στα βερίκοκα, στο σπανάκι, στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και στα δημητριακά ολικής αλέσεως. Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί σχετικά με το β-καροτένιο και τον καρκίνο του προστάτη, επίσης με ασαφή στοιχεία.

Η μελέτη ATBC, έδειξε ότι η πρόσληψη συμπληρωμάτων β-καροτένης, οδήγησε σε αύξηση 23% στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου και αύξηση 15% της θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη¹⁴². Οι McCann SE και συν. (2005), βρήκαν μία προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου του προστάτη, ενώ οι Hodge AM και συν. (2014) σε μία προοπτική μελέτη, δεν διαπίστωσαν προστατευτική δράση¹⁴³.

4.3.8 Σελήνιο, Βιταμίνη C και E στον καρκίνο του προστάτη

Το σελήνιο βρίσκεται στα καρύδια (κυρίως τα καρύδια Βραζιλίας), στα ψάρια, στα θαλασσινά και στα εντόσθια (νεφρά και συκώτι).. Τα δημητριακά, τα λαχανικά και άλλα φυτά περιέχουν σελήνιο, αλλά η ποσότητα που περιέχουν ποικίλλει ανάλογα με το έδαφος στο οποίο μεγαλώνουν. Το ευρωπαϊκό έδαφος είναι σχετικά φτωχό σε σελήνιο σε σχέση με άλλες χώρες, όπως για παράδειγμα η Αμερική, ο Καναδάς και η Κίνα.

Όσο αφορά το σελήνιο και τον καρκίνο του προστάτη, οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί δείχνουν έναν προστατευτικό ρόλο. Ο WCRF / AICR, αξιολόγησαν 17 μελέτες κούρτης, 3 οικολογικές μελέτες, 14 μελέτες ασθενών-μαρτύρων, και 1 κλινική δοκιμή και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το σελήνιο και τα τρόφιμα που περιέχουν σελήνιο πιθανότατα προστατεύουν από τον καρκίνο του προστάτη. Μια μετα-ανάλυση, έδειξε ότι υπήρξε μείωση 5% στον κίνδυνο του καρκίνου του προστάτη και μείωση 13% στον κίνδυνο του προχωρημένου ή επιθετικού καρκίνου του προστάτη για κάθε 10 ng/mL αύξηση σεληνίου στο αίμα¹⁴⁴.

Ενώ για την πρόσληψη του σεληνίου μέσω συμπληρωμάτων διατροφής, απεδείχθη πως δεν υπήρξε επίπτωση στον καρκίνο του προστάτη¹⁴³.

Η βιταμίνη C, είναι ένα αντιοξειδωτικό που βρίσκεται άφθονο στα φρούτα και στα λαχανικά. Αποτρέπει την οξειδωτική βλάβη στα κύτταρα από τις ελεύθερες ρίζες και αναστέλλει την ανάπτυξη και τη βιωσιμότητα των καρκινικών κυττάρων του προστάτη¹³⁶. Δύο μελέτες ελέγχου, ανέφεραν πως

η πρόσληψη βιταμίνης C συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη, ενώ άλλες πως δεν σχετίζεται με τη νόσο, αλλά ίσως με την συνολική κατανάλωση λαχανικών¹⁴³.

Η βιταμίνη E βρίσκεται σε μια ποικιλία τροφίμων, κυρίως σε φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς, και έλαια. Παρά το γεγονός ότι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η βιταμίνη E δεν δρα προστατευτικά στον καρκίνο του προστάτη, τα στοιχεία αυτά είναι ασαφή, διότι η πρόσληψη της γίνεται κυρίως από το διατροφικό λίπος και των ελαίων και δημιουργεί δυσκολία στη μέτρησή της¹⁴³. Οι Wright ME και συν. (2007), έδειξαν πως η γ-τοκοφερόλη παρουσίασε μία αντίστροφη συσχέτιση με τον καρκίνο του προστάτη, καθώς συμβάλλει στην προστασία από το οξειδωτικό στρες και στην πρόληψη της ογκογένεσης του προστάτη, ενώ η α-τοκοφερόλη φαίνεται να είναι επιβλαβής¹⁴⁵.

Η μελέτη SELECT (2013) έδειξε πως, το σελήνιο και η βιταμίνη E αλλά και ο συνδυασμός τους δεν μείωσε την επίπτωση του καρκίνου του προστάτη, ενώ τα συμπληρώματα διατροφής σε βιταμίνη E, αύξησαν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης της προστατικής νόσου¹⁴⁴.

4.3.9 Μεσογειακή διατροφή και καρκίνος του προστάτη

Η Μεσογειακή διατροφή επικεντρώνεται στην κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων έξτρα παρθένου ελαιόλαδου, φρούτων και λαχανικών, οσπρίων, δημητριακά ολικής αλέσεως, τα πουλερικά, καθώς σε ψάρια και θαλασσινά. Η πρόσληψη κόκκινου κρέατος, γαλακτοκομικών προϊόντων και μεταποιημένων ή επεξεργασμένων τροφίμων είναι χαμηλή, ενώ η κατανάλωση κρασιού συστήνεται να είναι μέτρια¹⁴⁶. Η αλλοτρίωση από αυτό το μοντέλο διαίτας και η προσκόλληση σε μία δίαιτα δυτικού τύπου, έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη¹⁴⁷.

Τα είδη των τροφίμων που αποτελούν την πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής έχουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Οι μελέτες έχουν δείξει ότι τα τρόφιμα καταναλώνονται με διάφορους συνδυασμούς και αυτό έχει οδηγήσει τους ερευνητές σε αντιφατικά αποτελέσματα

Οι Τριχοπούλου και συν., κατέληξαν στο συμπέρασμα πως, η τήρηση των αρχών της μεσογειακής διατροφής, μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη. Υπολόγισαν ότι περίπου το 10% των περιπτώσεων με καρκίνο του προστάτη στις ΗΠΑ, θα μπορούσε να προληφθεί εάν τηρούσαν την παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή¹⁴⁸.

Οι Kenfield SA και συν. (2014) έδειξαν, πως η μεσογειακή διατροφή δεν συνδέθηκε με προχωρημένο στάδιο καρκίνου του προστάτη ή την εξέλιξη της νόσου, ωστόσο η μεγαλύτερη προσήλωση στη δίαιτα μετά τη διάγνωση σε μη μεταστατικό καρκίνο, σχετίστηκε με μείωση της συνολικής θνησιμότητας¹⁴⁹.

Ενώ οι Bosire και συν. (2013), που εξέτασαν την επίδραση ενός άλλου προτύπου μεσογειακής διατροφής, διαπίστωσαν πως δεν υπήρχε συσχέτιση με τον καρκίνο του προστάτη¹⁵⁰.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι συγκεκριμένα στοιχεία της μεσογειακής διατροφής που καταναλώνονται σε καθημερινή βάση, όπως μεταξύ άλλων είναι το ελαιόλαδο, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, τα δημητριακά και το κρασί, μπορεί να εμπλέκονται στην πρόληψη της καρκινογένεσης του προστάτη.

Το ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λιπαρών, είναι το κύριο χαρακτηριστικό της μεσογειακής διατροφής που αντιπροσωπεύει το ένα ή δύο τρίτα της συνολικής πρόσληψης φυτικού λίπους και παρέχει σημαντική αντιοξειδωτική δράση.

Μία Ελληνική μελέτη το 1999, έδειξε πως το ελαιόλαδο δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης του προστάτη, ενώ το σπορέλαιο είχε θετική συσχέτιση¹⁵¹. Το ίδιο διαπίστωσαν οι Hodge AM και συν. (2004), μελετώντας δύο ομάδες ανδρών, όπου η μία έλαβε <0,25 lt το μήνα ελαιόλαδο και η άλλη ομάδα ≥ 0.25 lt το μήνα, δείχνοντας πως το ελαιόλαδο δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη¹⁵².

Τα φρούτα και τα λαχανικά επίσης αποτελούν βασικό στοιχείο της μεσογειακής διατροφής. Τα στοιχεία γι' αυτή την ομάδα τροφών είναι επίσης αντικρουόμενα και οι ερευνητές κατέληξαν, πως στο σύνολό τους μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη, λόγω της ετερογένειας των ενώσεων που βρίσκονται σε καθένα απ' αυτά¹⁵³.

Η υψηλή κατανάλωση οσπρίων και δημητριακών αυξάνει την πρόσληψη των φυτικών ινών, η οποία μειώνει το γλυκαιμικό φορτίο. Παρόλο αυτά, οι έρευνες έδειξαν μία θετική συσχέτιση με αυξημένη θνησιμότητα από την προστατική νόσο. Οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτό οφείλονταν και με την υψηλότερη πρόσληψη άλλων τροφίμων, όπως το κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας¹⁵³.

Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και ειδικά του κόκκινου κρασιού κατά τη διάρκεια του γεύματος αποτελεί επίσης χαρακτηριστικό της μεσογειακής διατροφής. Το κόκκινο κρασί περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις πολυφαινόλων και μπορεί να μεταβάλλει την κυτταρική ανάπτυξη. Μία ανασκόπηση του 2010, κατέληξε στο συμπέρασμα πως η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, μέχρι τρία ποτήρια περίπου την ημέρα, δεν φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη. Ωστόσο η υψηλή κατανάλωση, μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου¹⁵³.

Οι Schoonen WM και συν. (2005), σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, βρήκαν μία αντίστροφη συσχέτιση με τον καρκίνο του προστάτη και την κατανάλωση κρασιού και ιδιαίτερα για το κόκκινο¹⁵⁴.

Η επίδραση της μεσογειακής διατροφής στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη, μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ανδρών που έχουν διαγνωστεί και αυτό εξαρτάται από την ετερογένεια των ανδρών, όσο αφορά στην ηλικία της διάγνωσης, την ύπαρξη της κληρονομικότητας, τον τύπο του καρκίνου και τον μηχανισμό της νόσου του προστάτη. Επίσης οι διαβητικοί άνδρες, οι υπέρβαροι ή οι

παχύσαρκοι άνδρες, μπορεί να έχουν διαφορετικές αντιδράσεις του μεταβολισμού σε μια μεσογειακή διαίτα, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς και με τους φυσιολογικούς σε βάρος άνδρες.

Επίσημες δοκιμές αλληλεπίδρασης με μικρό δείγμα ελέγχου, δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις για οποιονδήποτε από αυτούς τους παράγοντες. Ωστόσο, σε στρωματοποιημένες αναλύσεις, παρατηρήθηκε μία θετική συσχέτιση μεταξύ της υιοθέτησης της μεσογειακής διατροφής και του καρκίνου του προστάτη, στους άνδρες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του προστάτη και μεταξύ των παχύσαρκων ανδρών, αλλά όχι μεταξύ των ανδρών χωρίς οικογενειακό ιστορικό της νόσου ή που ήταν μη-παχύσαρκοι¹⁵⁵.

Οι Ιτσιόπουλος και συν., (2009) ανέφεραν, πως η Ελλάδα έχει χαμηλή θνησιμότητα από καρκίνο του προστάτη και οι Έλληνες μετανάστες στην Αυστραλία που έχουν διατηρήσει τις διατροφικές συνήθειες της χώρας τους, που είναι πλούσιες σε βιοενεργά θρεπτικά συστατικά, είχαν λιγότερες πιθανότητες ανάπτυξης της νόσου από άλλους μετανάστες¹⁵⁶.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ερευνητική υπόθεση

Ο καρκίνος του προστάτη είναι μία από τις πιο διαγνωσμένες κακοήθεις νόσους σε άνδρες που καταναλώνουν δίαιτες δυτικού τύπου.

Μία τυπική δυτική διατροφή είναι πλούσια σε θερμίδες, επεξεργασμένους υδατάνθρακες, κορεσμένα λίπη, πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης και χαμηλής πρόσληψης βασικών μετάλλων, φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής άλεσης.

Αποτέλεσμα αυτών είναι η άμεση σύνδεση με την παχυσαρκία και σε επίπεδο πληθυσμού με μία αυξημένη συχνότητα καρκίνων συμπεριλαμβανομένων και του προστάτη.

Ο ρόλος των τροποποιήσεων παραγόντων όπως αυτός της διατροφής, θα μπορούσε να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης του προστατικού καρκίνου, υιοθετώντας τη Μεσογειακή διατροφή και ενσωματώνοντας τα ευεργετικά συστατικά της στην καθημερινή τους διατροφή.

Σκοπός

Ο σκοπός της μελέτης είναι να αναλυθούν και να συγκριθούν οι διατροφικές συνήθειες των ανδρών με θετική και αρνητική βιοψία προστάτη (ομάδα ελέγχου) για την ανεύρεση διατροφικών παραγόντων που σχετίζονται ενδεχομένως με αυξημένη επίπτωση στον καρκίνο του προστάτη.

Μεθοδολογία

Στην συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη για να απαντηθούν τα ερευνητικά ερωτήματα επιλέχθηκε η περιγραφική μελέτη που αποτελεί είδος ποσοτικής μελέτης. Τέτοιου είδους μελέτες αποτελούν ένα

χρήσιμο εργαλείο για γενικές υποθέσεις και θεωρήσεις σύμφωνα με την κατάσταση και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού¹⁵⁷.

Για την επιτυχία αυτών των ερευνών απαιτείται προσοχή για τυχόν μεροληψία καθώς και να είναι περισσότερο οργανωμένες, προδιαγραμμένες και σχεδιασμένες¹⁵⁸. Στην παρούσα έρευνα η επιλογή του περιγραφικού τύπου μελέτης βασίστηκε στο γεγονός ότι έπρεπε να γίνει η περιγραφή των φαινομένων και όχι η εξήγησή τους.

Πληθυσμός – Δείγμα

Πρόκειται για μια κλινική, αναδρομική (κατά το χρονικό διάστημα από το 2000-2013), μη τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 710 άνδρες από τη Θεσσαλία που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία της Ουρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και εξετάστηκαν λόγω συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα.

Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για το περιεχόμενο της μελέτης και έδωσαν προφορικά τη συγκατάθεσή τους για την ένταξή τους σε αυτή.

Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη περιελάμβαναν τιμή PSA ≥ 4 ng/ml και/ή θετική δακτυλική εξέταση, τα οποία σε συνδυασμό με ή χωρίς την εύρεση ύποπτης για καρκίνο (υποηχοϊκής) υπερηχογραφικά περιοχής στην περιφερική ζώνη του αδένα αποτελούσαν ένδειξη για τη διενέργεια βιοψίας του προστάτη.

Η εξέταση γινόταν με τον ασθενή σε πλάγια θέση και μετά από προφυλακτική λήψη αντιβίωσης.

Πιο συγκεκριμένα το πρωτόκολλο διορθικής υπερηχοτομογραφίας \pm βιοψία προστάτη της μελέτης μας είχε ως εξής:

- Έναρξη αντιβιοτικής αγωγής τρεις μέρες πριν, κυρίως αν συνοδεύεται και από βιοψία προστάτη. Υποκλυσμός το προηγούμενο βράδυ.
- Πραγματοποίηση δακτυλικής εξέτασης την ημέρα της εξέτασης, αλλά και πριν από την διενέργεια της, ώστε να αποκλειστεί τυχόν κάποια τοπική παθολογία ή για να εντοπιστούν πιθανές αλλοιώσεις του αδένα.
- Ο ασθενής τοποθετείται σε πλάγια θέση. Είσοδος της διορθικής κεφαλής, αφού προηγουμένως λιπανθεί με gel xylocaine 2% και αναγνώριση των δομών του προστάτη αδένα.
- Μέτρηση των διαστάσεων του αδένα, εγκάρσια και επιμήκως, για να υπολογιστεί ο όγκος του προστάτη. Ο όγκος του προστάτη υπολογίζεται αυτόματα από τη συσκευή, χρησιμοποιώντας την μαθηματική σχέση:

$$\text{Όγκος προστάτη} = (\text{εγκάρσια διάμετρος}) \times (\text{κεφαλοουραία διάμετρος}) \times (\text{προσθιοπίσθια διάμετρος}) \times \pi/6$$

Το μέγεθος του προστάτη, θα καθορίσει και τον αριθμό των κομματιών που θα παρθούν, καθώς όσο μεγαλύτερος ο προστάτης, τόσο περισσότερα κομμάτια θα πρέπει να παρθούν στην βιοψία του αδένου¹⁵⁹.

Επιλογή ασθενών για βιοψία προστάτη

Όλοι οι ασθενείς που είχαν αυξημένο PSA ($\geq 4\text{ng/ml}$) ή/και θετικό εύρημα στην δακτυλική εξέταση υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη βιοψία του προστάτη αδένου. Για την διεξαγωγή της βιοψίας, έπρεπε προηγουμένως να τηρηθούν κάποιοι κανόνες προς αποφυγή παραπλανητικών τιμών των μετρήσεων. Πιο συγκεκριμένα, πριν από την μέτρηση του PSA δεν θα έπρεπε να έχει προηγηθεί κυστεοσκόπηση, δακτυλική εξέταση, εκσπερμάτιση, προηγούμενη βιοψία προστάτη, τοποθέτηση διουρηθρικού ουροκαθετήρα, καθώς δεν θα έπρεπε ο ασθενής να παρουσιάζει συμπτώματα λοίμωξης κατώτερου ουροποιητικού συστήματος. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η τιμή του PSA είναι αυξημένη και δεν μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστη. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας, ορίστηκε η τιμή PSA= 4ng/ml, ως κατώτερο όριο για την διενέργεια βιοψίας του προστάτη, όταν η δακτυλική εξέταση ήταν αρνητική, παρ' όλο που ο κίνδυνος για την παρουσία καρκίνου του προστάτη εξακολουθεί να παραμένει σε χαμηλές τιμές του PSA, έστω και σε ένα μικρό ποσοστό. (πίνακας 8)

Πίνακας 8

Κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη σε συνάρτηση με τις τιμές του PSA

PSA level (ng/ml)	Κίνδυνος για CaP
• 0-0.5	6.6%
• 0.6-1	9.8 %
• 1.1-2	17.0%
• 2.1-3	23.9%
• 3.1-4	26.9%

Διενέργεια βιοψίας προστάτη

Πριν τη βιοψία οι υποψήφιοι ελέγχονται για την λήψη κάποιων φαρμάκων που πρέπει να διακοπούν πριν από την πραγματοποίησή της, όπως είναι τα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Έπειτα χορηγείται αντιβίωση ενδομυϊκά και οι ασθενείς τοποθετούνται σε πλάγια θέση, προκειμένου να γίνει η είσοδος της διορθικής κεφαλής. Για την αντιμετώπιση του πόνου χρησιμοποιήθηκε gel xylocaine 2% τοπικά.. Για τη λήψη των βιοψιών χρησιμοποιήθηκε αυτόματο σύστημα βιοψίας με βελόνες μεγέθους 18G. Κατόπιν, ακολουθούσαν κατευθυνόμενες βιοψίες 12 σημείων (6 ανά προστατικό λοβό), καθώς και όλων των υπόπτων περιοχών της περιφερικής ζώνης. Οι βιοψίες γινόταν σύμφωνα με το πρωτόκολλο των Presti et al¹⁶⁰. Στην αρχική βιοψία δεν λαμβανόταν βιοψίες από την μεταβατική ζώνη του αδένα. Επιπλέον των τυχαίων βιοψιών, ανεξαρτήτως εντόπισης, ελήφθησαν κομμάτια και από ύποπτες για καρκίνο υπερηχογραφικά περιοχές του αδένα,.

Ιστολογικά ευρήματα

Τα ιστολογικά ευρήματα από τις βιοψίες ταξινομήθηκαν σαν *θετικά* (καρκίνος) και *αρνητικά* (φυσιολογικός αδένας, καλοήγη υπερπλασία), κατατάσσοντας τους ασθενείς σε δύο ομάδες:

- την ομάδα καρκίνου και
- την ομάδα καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ομάδα ελέγχου).

Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη αποτέλεσαν η τοποθέτηση μόνιμου ουρηθρικού καθετήρα, λοίμωξης του ουροποιογεννητικού, η ύπαρξη γνωστής νεοπλασίας του προστάτη και προηγηθείσα βιοψία του αδένα. Επίσης, η ύπαρξη καρκίνου σε άλλα όργανα και κυρίως ορμονοεξαρτώμενοι καρκίνοι, όπως ο καρκίνος του εντέρου, μεταβολικές διαταραχές, αλλά και όσοι ελάμβαναν ορμονικά σκευάσματα για οποιονδήποτε λόγο.

Επίσης όλοι οι ασθενείς ήταν Έλληνες, καθώς μελέτες έδειξαν ότι πληθυσμοί μεταναστών παρουσιάζουν γρήγορα επιδημιολογικές μεταβολές στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, καταδεικνύοντας περιβαλλοντικούς και διαιτητικούς παράγοντες⁷.

Μέθοδος συλλογής δεδομένων

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε ως ερευνητικό εργαλείο συγκέντρωσης δεδομένων το ερωτηματολόγιο (τροποποιημένο MDS- Mediterranean-Diet Score), το οποίο δημιουργήθηκε αναζητώντας μέσω της διεθνούς και ελληνικής βιβλιογραφίας τις ερωτήσεις που θα χρῆσιμευαν στη συλλογή των δεδομένων μας. Το ερωτηματολόγιο είναι ένα έντυπο που περιέχει μια σειρά δομημένων

ερωτήσεων πολλαπλής επιλογής, οι οποίες παρουσιάζονται σε μια συγκεκριμένη σειρά και στις οποίες ο ερωτώμενος καλείται να απαντήσει γραπτά.

Το ερωτηματολόγιο το οποίο απάντησαν, χωρίζεται σε δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν την ηλικίας τους, την τιμή του PSA καθώς, ανέφεραν αν υπήρχε ή αν υπάρχει ιστορικό καρκίνου του προστάτη σε συγγενή Α΄ βαθμού. Επίσης, σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) καθώς η παχυσαρκία αποτελεί κι αυτή παράγοντας ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Το δεύτερο μέρος περιελάμβανε ερωτήσεις που αφορούσαν τη συχνότητα κατανάλωσης τροφών σε εβδομαδιαία βάση.

Όλοι οι εξεταζόμενοι και των δύο ομάδων παρακολούθηθηκαν για διάστημα 5ετίας. Η παρακολούθηση έγινε ανά χρόνο με τηλεφωνική επικοινωνία μαζί τους, ερωτώμενοι για την γενική κατάσταση της υγείας τους.

Στατιστική ανάλυση

Για την διεξαγωγή των συμπερασμάτων από το δείγμα μας, έγινε ανάλυση του περιεχομένου των ερωτηματολογίων που λάβαμε, χρησιμοποιώντας την επαγωγική ή συμπερασματική στατιστική (inductive or inferential statistics).

Για την περιγραφή των χαρακτηριστικών του δείγματος εφαρμόστηκε η κατανομή των συχνοτήτων, η εκατοστιαία αναλογία, οι μέσες τιμές και το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox στην Ανάλυση Επιβίωσης. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως $p < 0,05$.

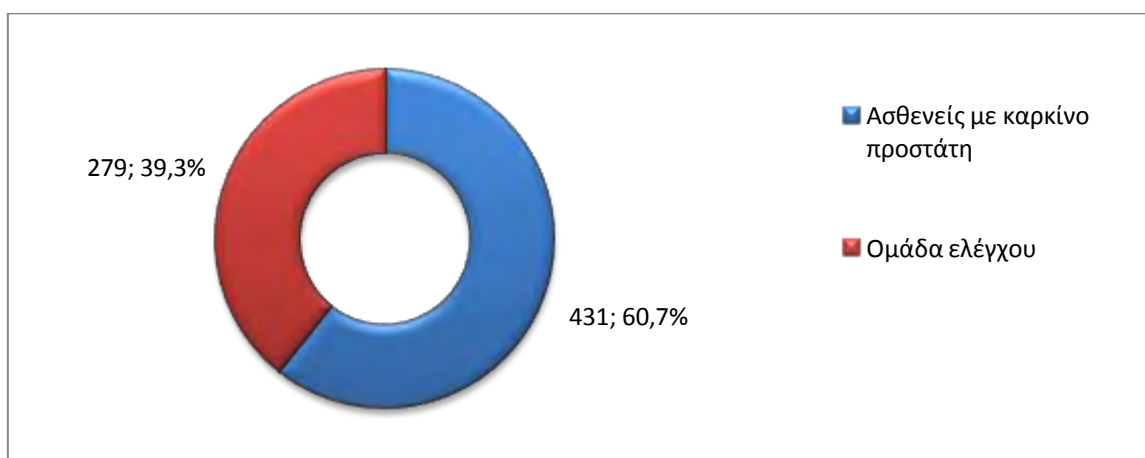
Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τη μορφή γραφημάτων και διαγραμμάτων χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS 19 (Statistical Package for Social Sciences).

Αποτελέσματα

Στην μελέτη συμμετείχαν 710 άρρενες, από τους οποίους οι 431 διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη έπειτα από τα παθολογοανατομικά αποτελέσματα της βιοψίας και οι 279 άνδρες υγείς (με αρνητική βιοψία). (γράφημα 1)

Η μέση τιμή της ηλικίας τους ήταν 63,4 έτη και η μέση τιμή του PSA ήταν 7,21ng/dl (εύρος: 4,2 έως 15).

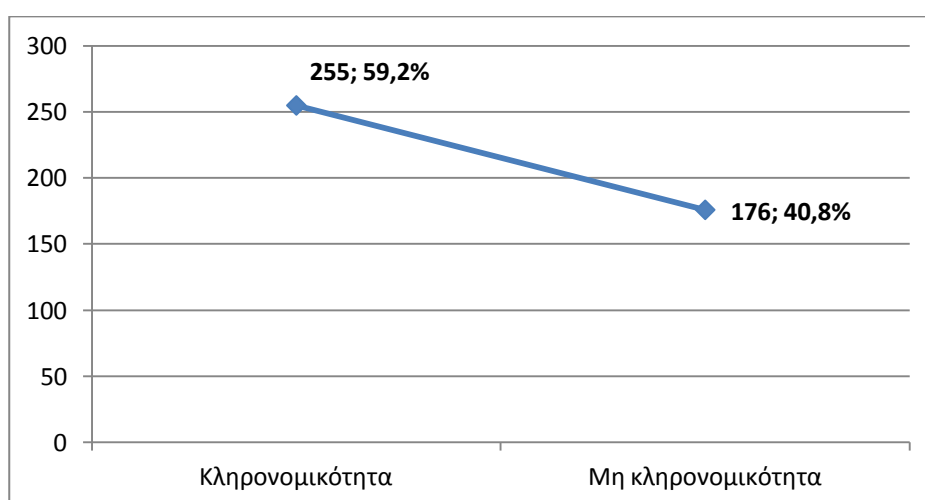
Γράφημα 1. Κατανομή ασθενών



Η μέση τιμή του Δείκτη Μάζας Σώματος όλων των συμμετεχόντων ήταν 35,7. Των ασθενών με θετική βιοψία ήταν 38 (μέτριας παχυσαρκίας) και των ανδρών με αρνητική βιοψία ήταν 36,1 (μέτριας παχυσαρκίας). ($p=0,10$)

Όσο αφορά την κληρονομικότητα των ασθενών που διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη το 59,2% είχε συγγενή Α' βαθμού που νόσησε από τη προστατική νόσο, ενώ το 40,8% δεν είχε κάποιον συγγενή Α' βαθμού με καρκίνο του προστάτη. ($p<0,05$) (γράφημα 2)

Γράφημα 2. Κληρονομικότητα της νόσου



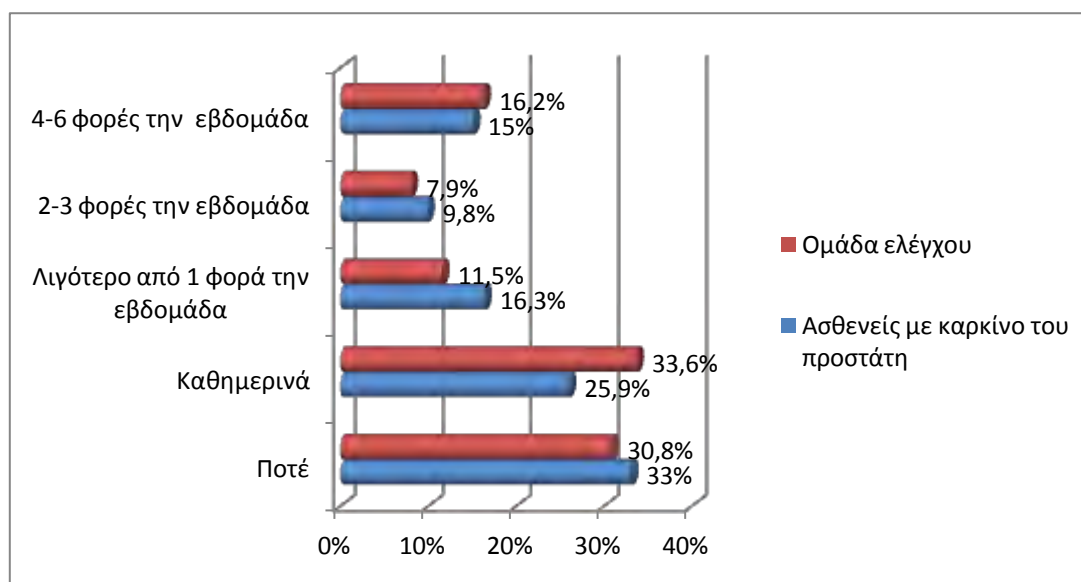
Στην εβδομαδιαία κατανάλωση συγκεκριμένων τροφών οι συμμετέχοντες απάντησαν ως εξής:

Από τους 431 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, το 33% (n=143) δεν έτρωγε καθόλου φρούτα, το 25,9% (n=112) έτρωγε καθημερινά φρούτα, το 16,3% (n=70) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, το 15% (n=65) έτρωγε 4-6 φορές την εβδομάδα και το 9,8% (n=41) έτρωγε φρούτα 2-3 φορές την εβδομάδα.

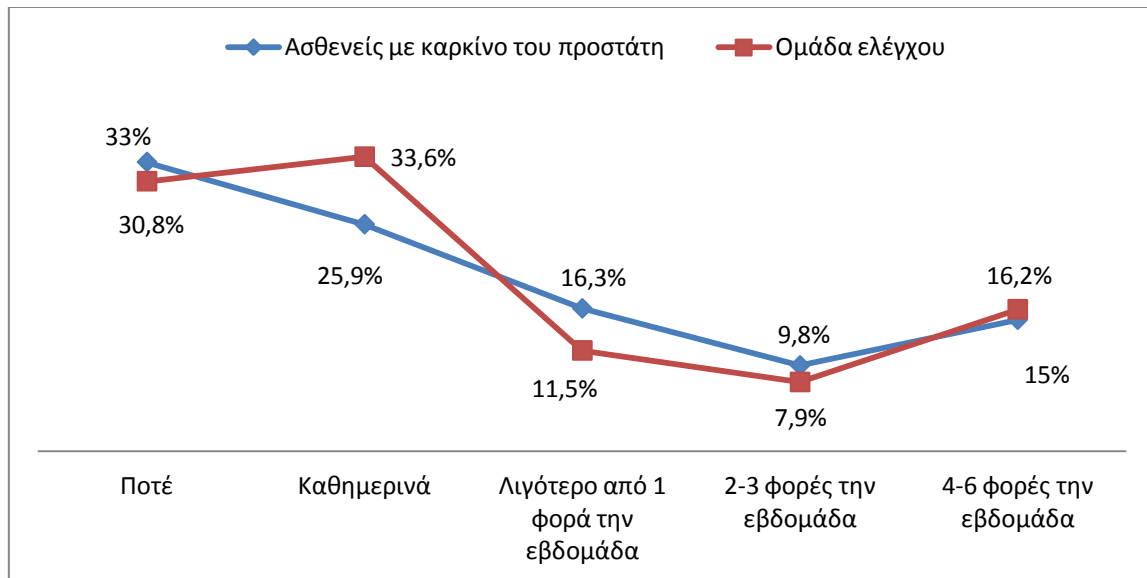
Από τους 279 ασθενείς χωρίς καρκίνο του προστάτη, το 33,6% (n=94) έτρωγε καθημερινά φρούτα, το 30,8% (n=86) δεν έτρωγε καθόλου, το 16,2% (n=45) έτρωγε 4-6 φορές την εβδομάδα, το 11,5% (n=32) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, και το 7,9% (n=22) έτρωγε φρούτα 2-3 φορές την εβδομάδα. (γράφημα 3)

Από τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων που μελετήθηκαν, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του προστάτη δεν έτρωγε καθόλου φρούτα (33%), ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών χωρίς καρκίνο του προστάτη έτρωγε καθημερινά (33,6%). (p=0,12) (γράφημα 4)

Γράφημα 3. Κατανάλωση φρούτων ανά ομάδα ασθενών



Γράφημα 4. Σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών που αφορά στην κατανάλωση φρούτων σε εβδομαδιαία βάση

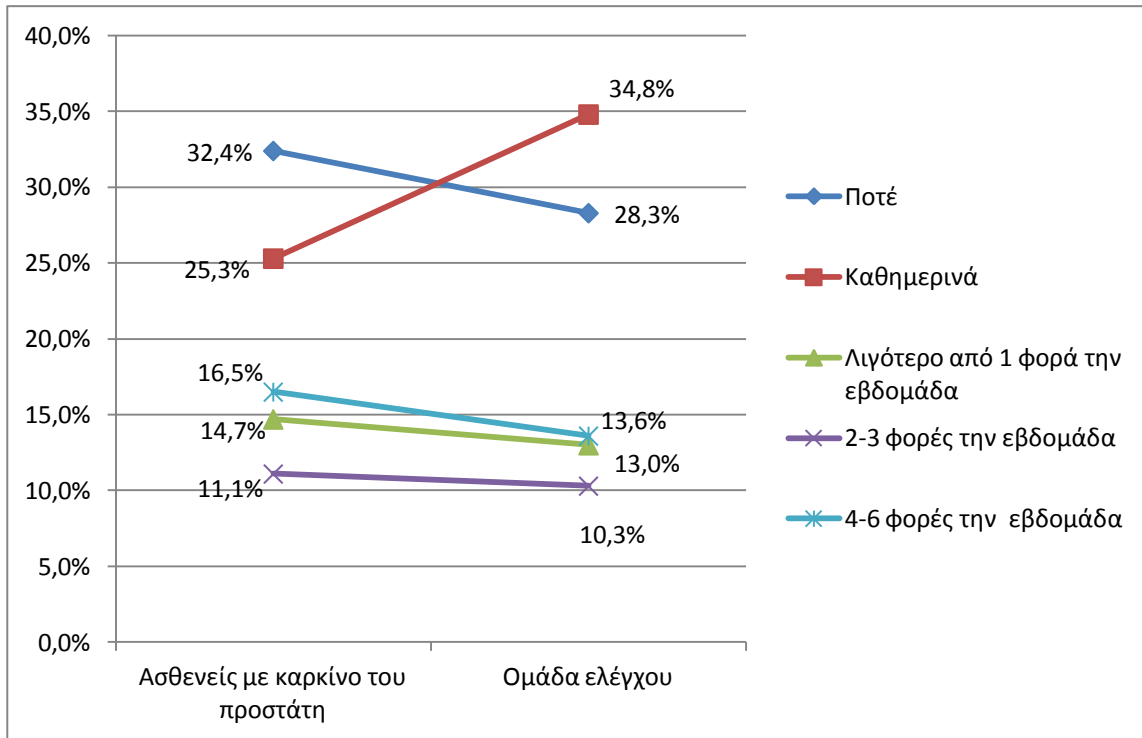


Από τους 431 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, το 32,4% (n=140) δεν κατανάλωνε καθόλου κόκκινο κρέας στην διάρκεια της εβδομάδας, το 25,3% (n=109) έτρωγε καθημερινά κόκκινο κρέας, το 16,5% (n=71) έτρωγε 4-6 φορές την εβδομάδα, το 14,7% (n=63) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα και το 11,1% (n=48) έτρωγε 2-3 φορές την εβδομάδα κόκκινο κρέας.

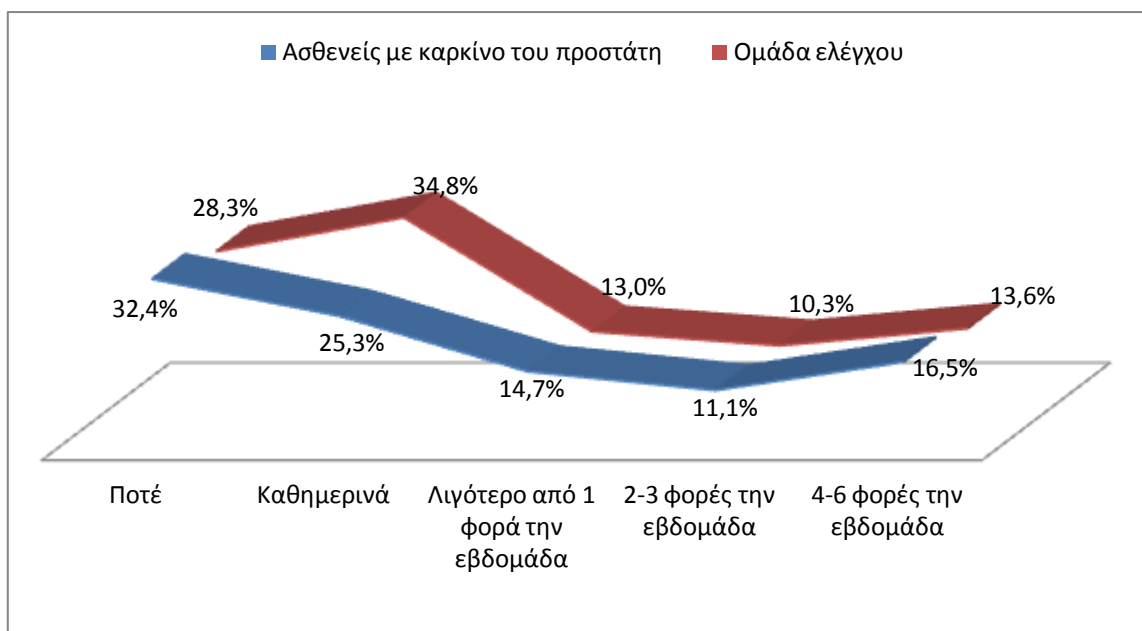
Από τους 279 ασθενείς χωρίς καρκίνο του προστάτη, το 34,8% (n=97) έτρωγε καθημερινά κόκκινο κρέας, το 28,3% (n=79) δεν έτρωγε καθόλου, το 13,6% (n=38) έτρωγε 4-6 φορές την εβδομάδα, το 13% (n=36) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, και το 10,3% (n=29) έτρωγε κόκκινο κρέας 2-3 φορές την εβδομάδα. (γράφημα 5)

Στο γράφημα 6, παρουσιάζεται η κατανάλωση κόκκινου κρέατος σε σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών και παρατηρείται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του προστάτη 32,4% δεν έτρωγε καθόλου κόκκινο κρέας την εβδομάδα, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των υγιών ανδρών 34,8% έτρωγε σε καθημερινή βάση κόκκινο κρέας. (p=0,15)

Γράφημα 5. Κατανάλωση κόκκινου κρέατος ανά ομάδα ασθενών



Γράφημα 6. Σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών που αφορά στην κατανάλωση κόκκινου κρέατος σε εβδομαδιαία βάση.

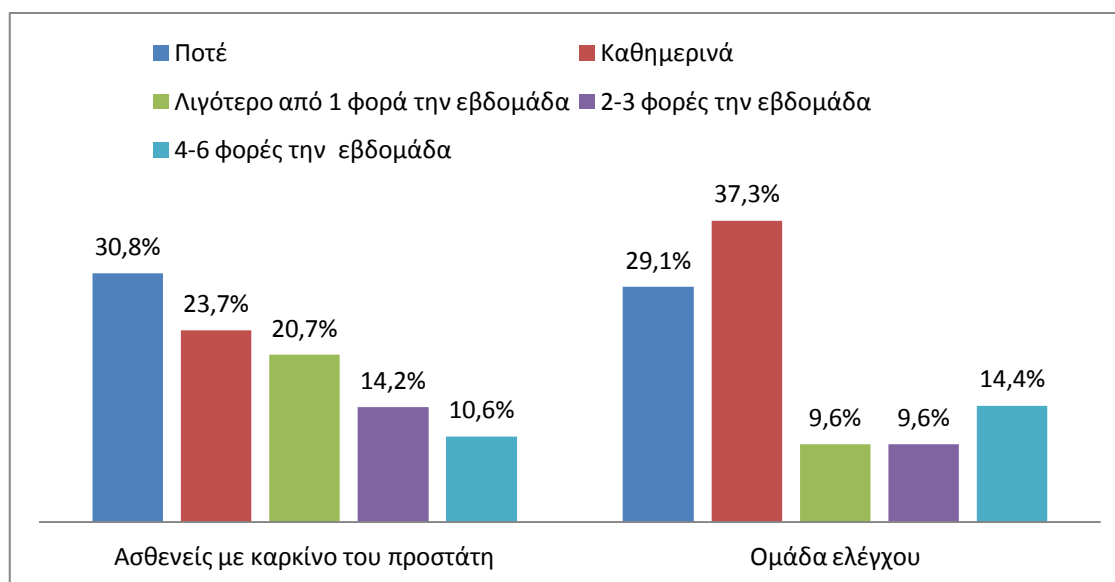


Από τους 431 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, το 30,8% (n=133) δεν καταναλώνει καθόλου άσπρο κρέας στην διάρκεια της εβδομάδας, το 23,7% (n=102) έτρωγε καθημερινά, το 20,7% (n=90) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, το 14,2% (n=61) έτρωγε 2-3 φορές την και το 10,6% (n=45)) έτρωγε 4 -6 φορές την εβδομάδα άσπρο κρέας.

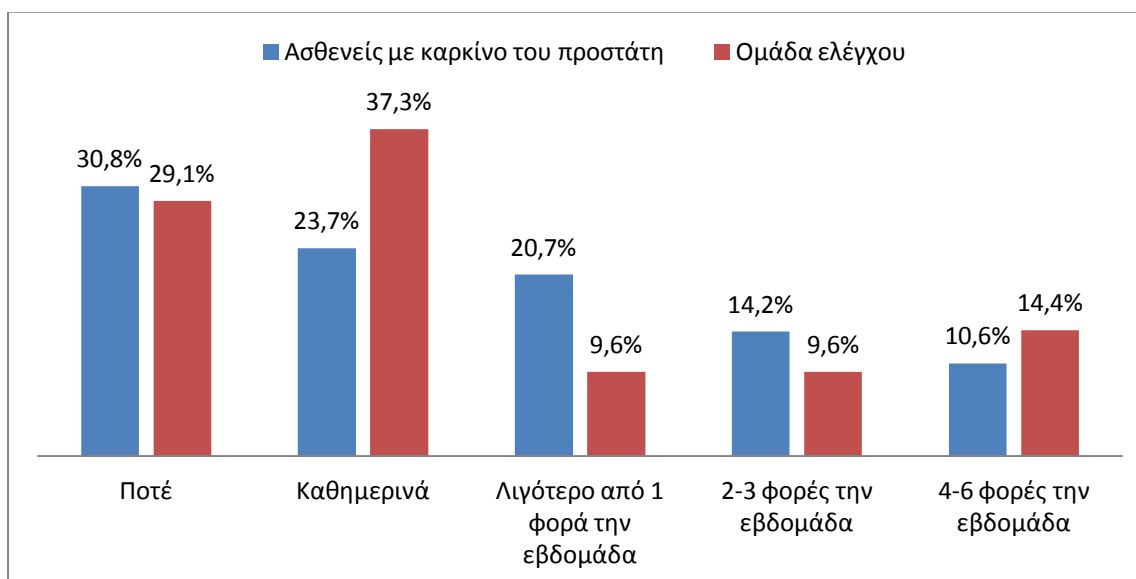
Από τους 279 ασθενείς χωρίς καρκίνο του προστάτη, το 37,3% (n=104) έτρωγε καθημερινά άσπρο κρέας, το 29,1% (n=81) δεν έτρωγε καθόλου, το 14,4% (n=40) έτρωγε 4-6 φορές την εβδομάδα, το 9,6% (n=27) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, και το 9,6% (n=27) έτρωγε άσπρο κρέας 2-3 φορές την εβδομάδα. (γράφημα 7)

Μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών όσο αφορά την κατανάλωση άσπρου κρέατος παρατηρήθηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (30,8%) των ασθενών με καρκίνο του προστάτη δεν καταναλώνει καθόλου άσπρο κρέας, σε αντίθεση με τους υγιείς άνδρες που το μεγαλύτερο ποσοστό (37,3%) καταναλώνει καθημερινά άσπρο κρέας, όπως κοτόπουλο ή γαλοπούλα. (p=0,09) (γράφημα 8)

Γράφημα 7. Κατανάλωση άσπρου κρέατος ανά ομάδα ασθενών



Γράφημα 8. Σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών που αφορά στην κατανάλωση άσπρου κρέατος σε εβδομαδιαία βάση.

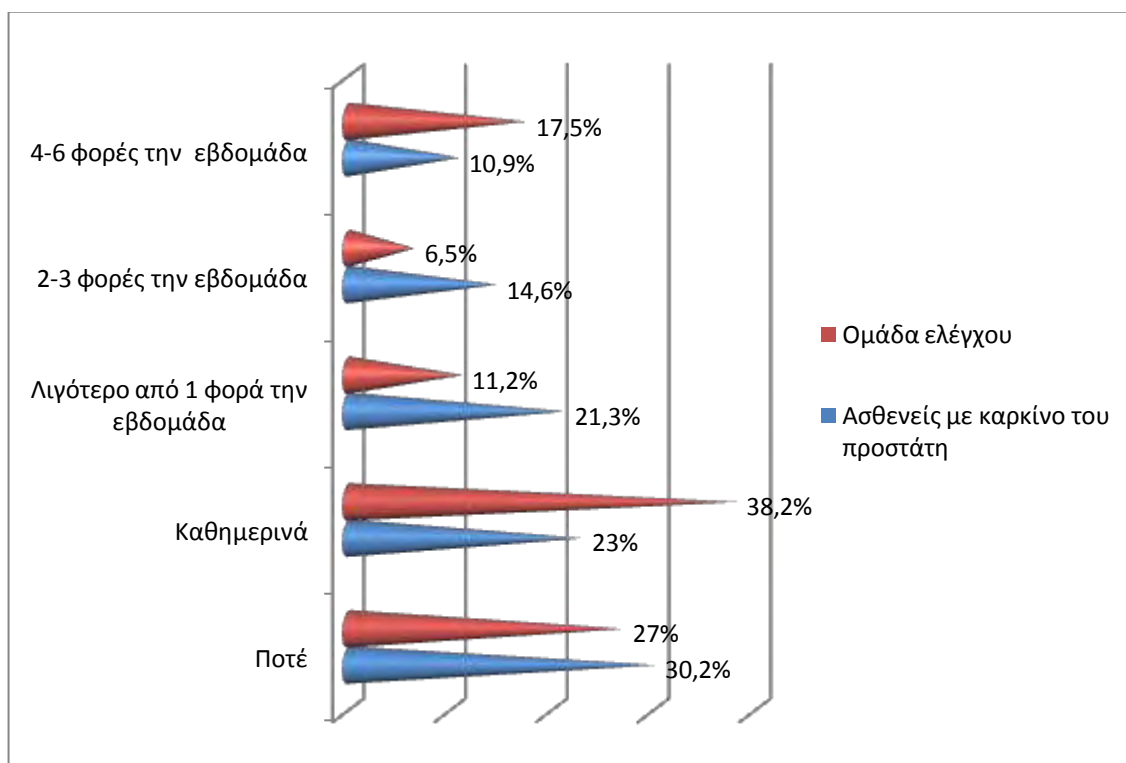


Στη μέθοδο μαγειρέματος του κρέατος και πιο συγκεκριμένα αν το τηγάνιζαν ή αν το έψηναν στα κάρβουνα, οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη απάντησαν ότι το 30,2% (n=130) δεν μαγειρεύει το κρέας με τις παραπάνω μεθόδους, το 23% (n=99) καθημερινά εφαρμόζει αυτές τις μεθόδους μαγειρέματος, το 21,3% (n=92) λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, το 14,6% (n=63) 2-3 φορές την εβδομάδα και 10,9% (n=47) προτιμούσε να μαγειρεύει το κρέας τηγανιτό ή ψητό στα κάρβουνα 4-6 φορές την εβδομάδα.

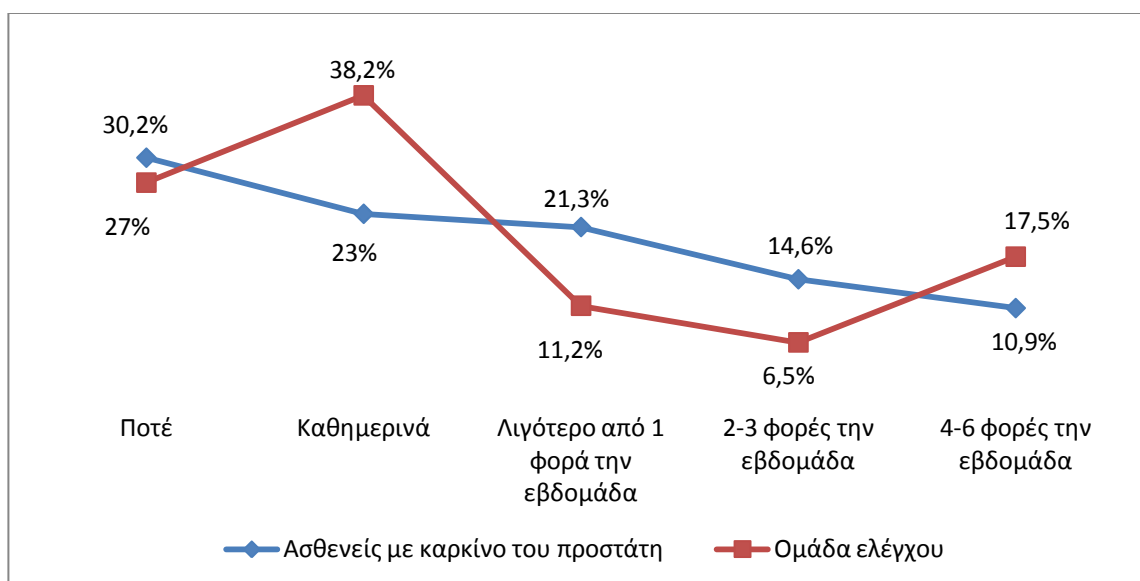
Οι ασθενείς που δεν διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη απάντησαν ότι το 38,2% (n=106) καθημερινά προτιμούσαν το κρέας να το τρώνε με την συγκεκριμένη μέθοδο μαγειρέματος, το 27% (n=75) δεν επιθυμούσε καθόλου τη μέθοδο αυτή για να καταναλώσει το κρέας, το 17,5% (n=49) κάθε 4-6 φορές την εβδομάδα, το 11,2% (n=31) λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα και το 6,5% (n=18) 2-3 φορές την εβδομάδα. (γράφημα 9)

Από τη σύγκριση των δύο ομάδων διαπιστώνεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο του προστάτη προτιμά να μην καταναλώνει τηγανιτό ή ψητό στα κάρβουνα το κρέας (30,2%), σε σχέση με τους υγιείς άνδρες που η πλειοψηφία τους προτιμά καθημερινά να τρώει κρέας με τη συγκεκριμένη μέθοδο μαγειρέματος (38,2%). (p=0,07) (γράφημα 10)

Γράφημα 9. Μέθοδος μαγειρέματος του κρέατος ανά ομάδα ασθενών



Γράφημα 10. Σύγκριση των δύο ομάδων στη μέθοδο μαγειρέματος του κρέατος σε εβδομαδιαία βάση

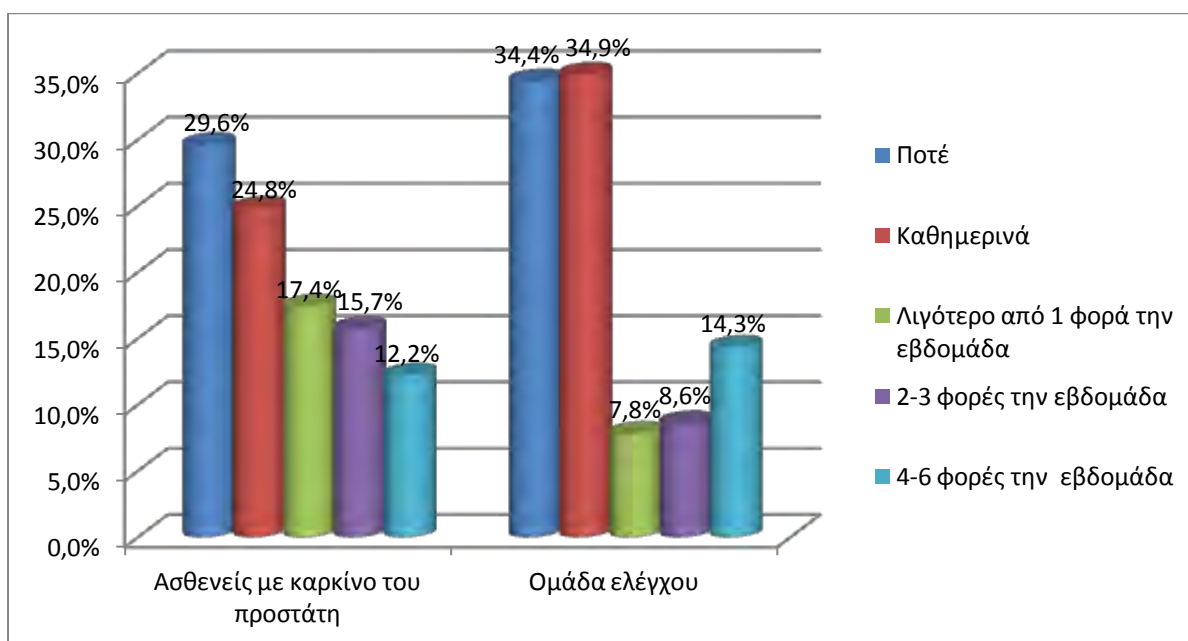


Από τους 431 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη το 29,6% (n=128) απάντησε ότι δεν καταναλώνει καθόλου λαχανικά, το 24,8% (n=107) τρώει λαχανικά σε καθημερινή βάση, το 17,4% (n=75) λιγότερο από 1 φορά την εβδομάδα, το 15,7% (n=68) τρώει 2-3 φορές την εβδομάδα και το 12,2% (n=53) καταναλώνει 4-6 φορές την εβδομάδα λαχανικά.

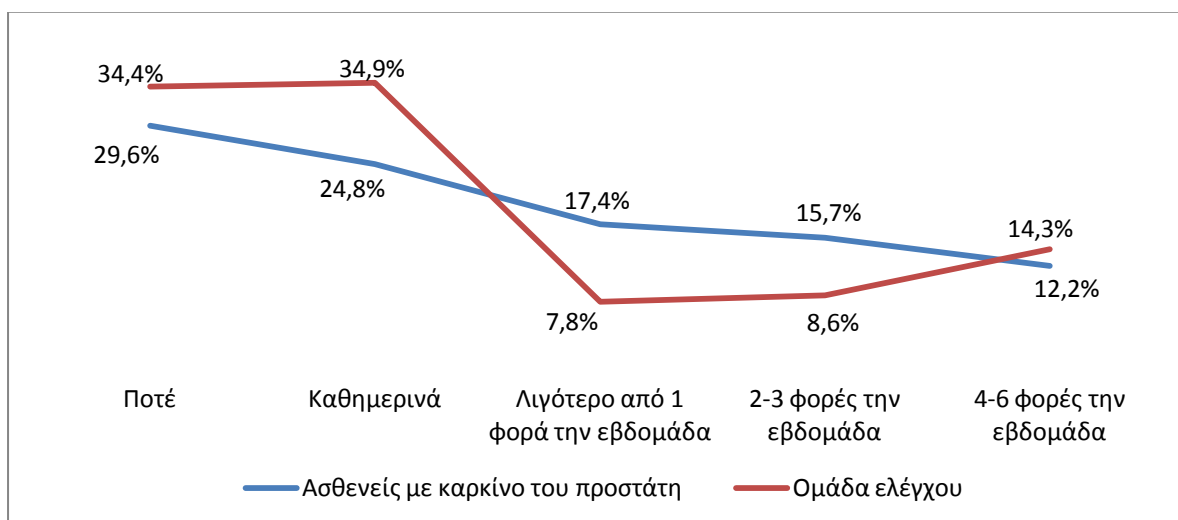
Από τους 279 ασθενείς χωρίς καρκίνο του προστάτη, το 34,9% (n=97) διαπιστώθηκε ότι καθημερινά καταναλώνει λαχανικά, το 34,4% (n=96) δεν τρώει καθόλου, το 14,3% (n=40) τρώει 4-6 φορές την εβδομάδα, το 8,6% (n=24) τρώει 2-3 φορές την εβδομάδα, το 7,8% (n=22) καταναλώνει λαχανικά λιγότερο από μία φορά τη βδομάδα. (γράφημα 11)

Από τη σύγκριση των δύο ομάδων που μελετήθηκαν, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του προστάτη (29,6%) δεν έτρωγε καθόλου λαχανικά, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των υγιών ανδρών καταναλώνει καθημερινά λαχανικά (34,9%). (p=0,1) (γράφημα 12)

Γράφημα 11. Κατανάλωση λαχανικών ανά ομάδα ασθενών



Γράφημα 12. Σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών που αφορά στην κατανάλωση λαχανικών σε εβδομαδιαία βάση.

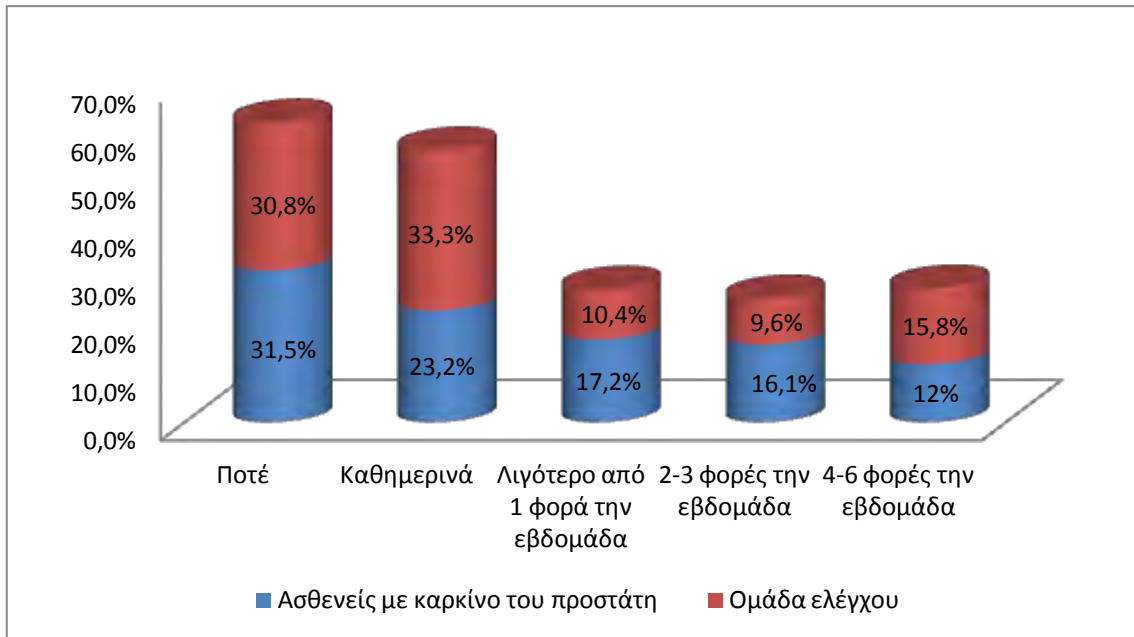


Από τους 431 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη το 31,5% (n=136) δεν κατανάλωνε καθόλου ψάρια ή οστρακοειδή, το 23,2% (n=100) έτρωγε καθημερινά, το 17,2% (n=74) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, το 16,1% (n=69) έτρωγε 2-3 φορές τη βδομάδα και το 12% (n=52) κατανάλωνε 4-6 φορές την εβδομάδα ψάρια ή οστρακοειδή.

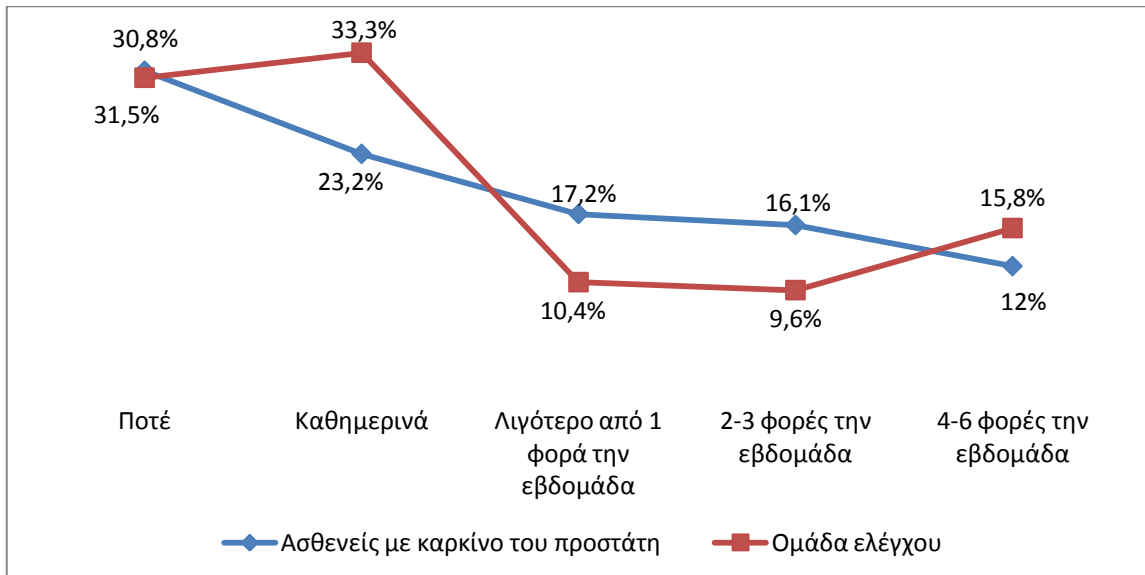
Από τους 279 ασθενείς χωρίς καρκίνο του προστάτη, το 33,3% (n=93) απάντησαν ότι κατανάλωνε επί καθημερινής βάσης ψάρια ή οστρακοειδή, το 30,8% (n=86) δεν έτρωγε καθόλου, το 15,8% (n=44) έτρωγε 4-6 την εβδομάδα, το 10,4% (n=29) έτρωγε λιγότερο από μία φορά τη βδομάδα και το 9,6% (n=27) κατανάλωνε 2-3 φορές την εβδομάδα ψάρια ή οστρακοειδή. (γράφημα 13)

Από τη σύγκριση των δύο ομάδων που μελετήθηκαν, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του προστάτη (31,5%) δεν έτρωγε καθόλου ψάρια ή οστρακοειδή, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των υγιών ανδρών κατανάλωνε καθημερινά ψάρια ή οστρακοειδή (33,3%). (p=0,25) (γράφημα 14)

Γράφημα 13. Κατανάλωση ψαριών ή οστρακοειδών ανά ομάδα ασθενών



Γράφημα 14. Σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών που αφορά στην κατανάλωση ψαριών ή οστρακοειδών σε εβδομαδιαία βάση

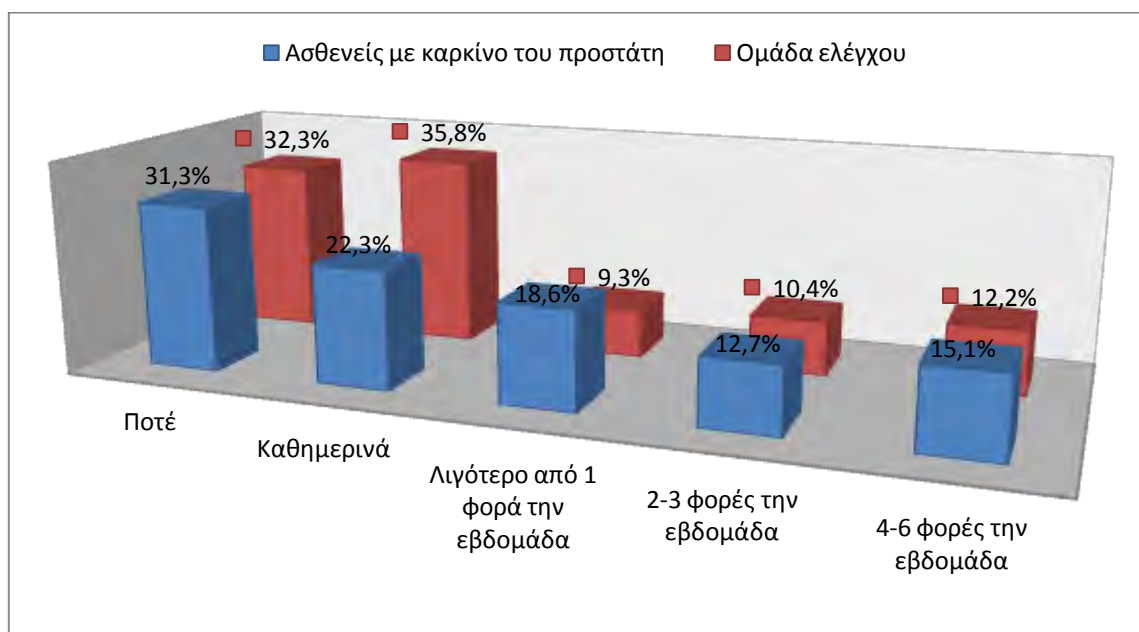


Από τους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, το 31,3% (n=135) δεν καταναλώνει καθόλου πλήρη γαλακτοκομικά, το 22,3% (n=96) έτρωγε καθημερινά, το 18,6% (n=80) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, το 15,1% (n=65) έτρωγε 4-6 φορές την εβδομάδα και το 12,7% (n=55) έτρωγε 2-3 φορές την εβδομάδα πλήρη γαλακτοκομικά.

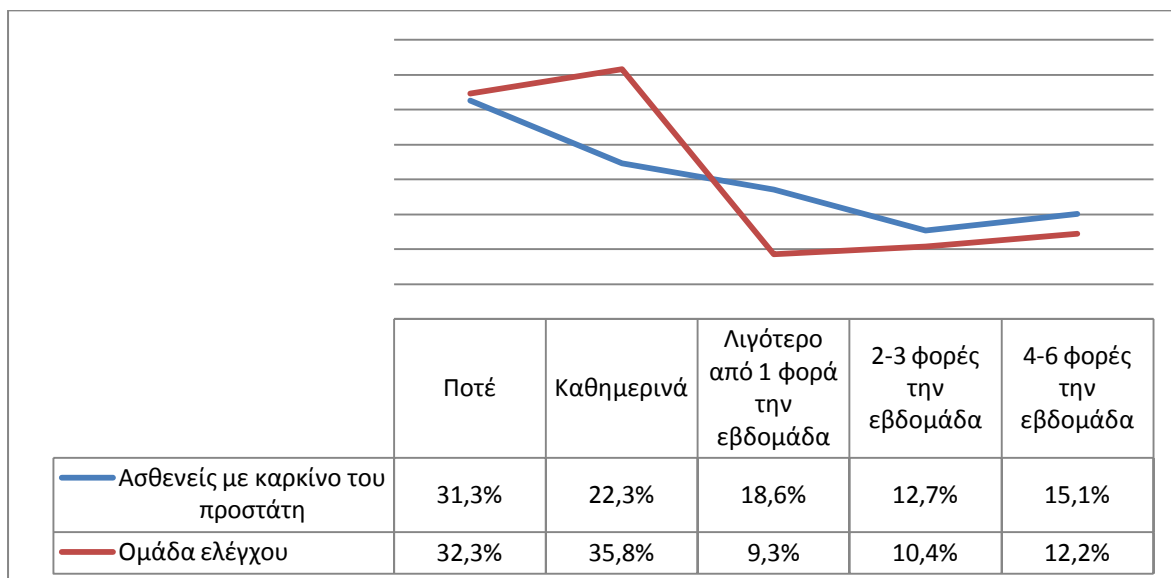
Από τους ασθενείς που δεν διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη, το 35,8% (n=100) καταναλώνει κάθε μέρα πλήρη γαλακτοκομικά, το 32,3% (n=90) δεν καταναλώνει καθόλου πλήρη γαλακτοκομικά στη διάρκεια της εβδομάδας, το 12,2% (n=34) έτρωγε 4-6 φορές την εβδομάδα, το 10,4% (n=29) έτρωγε 2-3 φορές την εβδομάδα και το 9,3% (n=26) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα πλήρη γαλακτοκομικά. (γράφημα 15)

Από τη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών διαπιστώνεται όσο αφορά την κατανάλωση πλήρως γαλακτοκομικών προϊόντων ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ανδρών με καρκίνο του προστάτη (31,3%) δεν καταναλώνει καθόλου πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των υγιών αντρών (35,8%) έτρωγε κάθε μέρα πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα. (p=0,25) (γράφημα 16)

Γράφημα 15. Κατανάλωση πλήρη γαλακτοκομικών προϊόντων ανά ομάδα ασθενών



Γράφημα 16. Σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών που αφορά στην κατανάλωση πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα σε εβδομαδιαία βάση

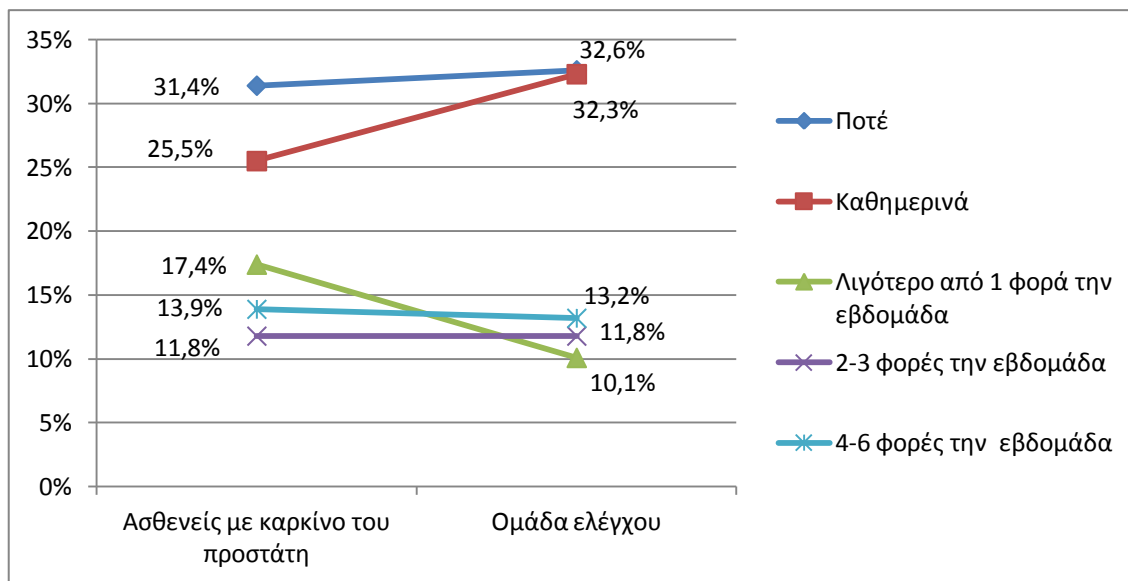


Από τους 431 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, το 31,4% (n=135) δεν κατανάλωνε καθόλου σταυρανθή λαχανικά, το 25,5% (n=110) έτρωγε καθημερινά σταυρανθή λαχανικά, το 17,54 (n=75) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, το 13,9% (n=60) έτρωγε 4-6 φορές την εβδομάδα και το 11,8% (n=51) έτρωγε 2-3 φορές τη βδομάδα.

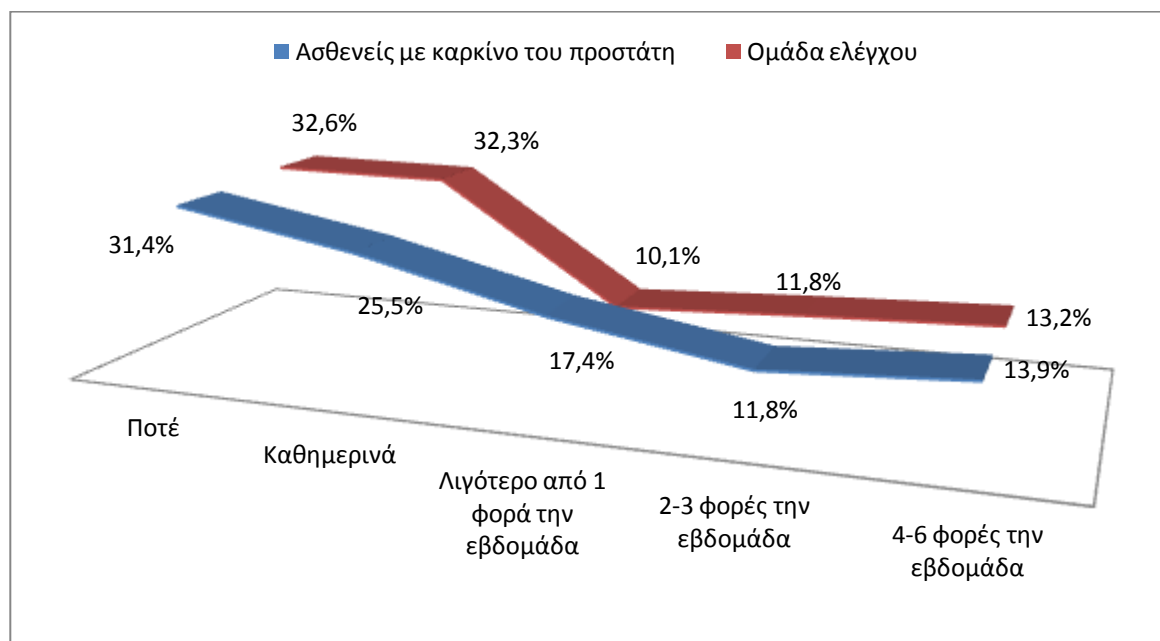
Από τους 279 ασθενείς χωρίς καρκίνο του προστάτη, το 32,6% (n=91) δεν έτρωγε καθόλου σταυρανθή λαχανικά, το 32,3% (n=90) καθημερινά κατανάλωνε σταυρανθή λαχανικά, το 13,2% (n=37) κατανάλωνε 4-6 φορές την εβδομάδα, το 11,8% (n=33) έτρωγε 2-3 φορές την εβδομάδα και το 10,1% (n=28) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα σταυρανθή λαχανικά. (γράφημα 17)

Στο γράφημα που ακολουθεί (γράφημα 18), παρουσιάζεται η σύγκριση των δύο ομάδων όσο αφορά την κατανάλωση των σταυρανθών λαχανικών. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του προστάτη (31,4%) δεν κατανάλωνε καθόλου σταυρανθή λαχανικά, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των ανδρών χωρίς καρκίνο του προστάτη (32,6%) επίσης δεν κατανάλωνε σταυρανθή λαχανικά, έχοντας μία μικρή διαφορά κατά 0,3% με τους άνδρες της ίδιας ομάδας (32,3%) όπου έτρωγαν καθημερινά σταυρανθή λαχανικά. (p>0,05)

Γράφημα 17. Κατανάλωση σταυρανθή λαχανικών ανά ομάδα ασθενών



Γράφημα 18. Σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών που αφορά στην κατανάλωση σταυρανθών λαχανικών σε εβδομαδιαία βάση

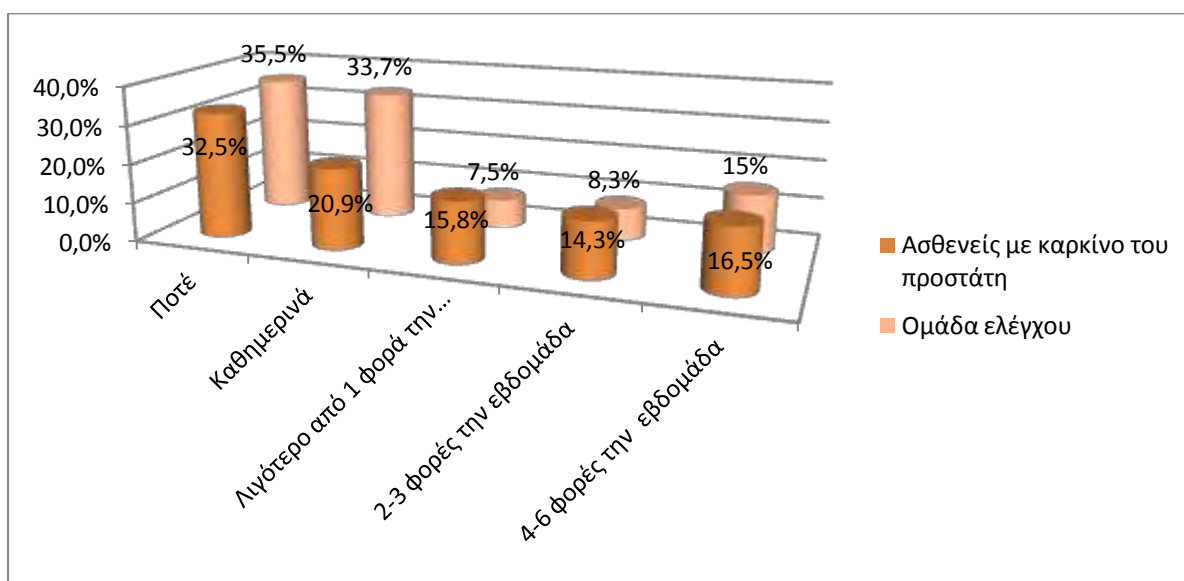


Στην κατανάλωση ξηρών καρπών, οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη απάντησαν ότι το 32,5% (n=140) δεν έτρωγε καθόλου ξηρούς καρπούς την εβδομάδα, το 20,9% (n=90) καθημερινά κατανάλωνε ξηρούς καρπούς, το 16,5% (n=71) έτρωγε 4-6 φορές την εβδομάδα, το 15,8% (n=68) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, και το 14,3% (n=62) προτιμούσε να καταναλώνει ξηρούς καρπούς 2-3 φορές την εβδομάδα.

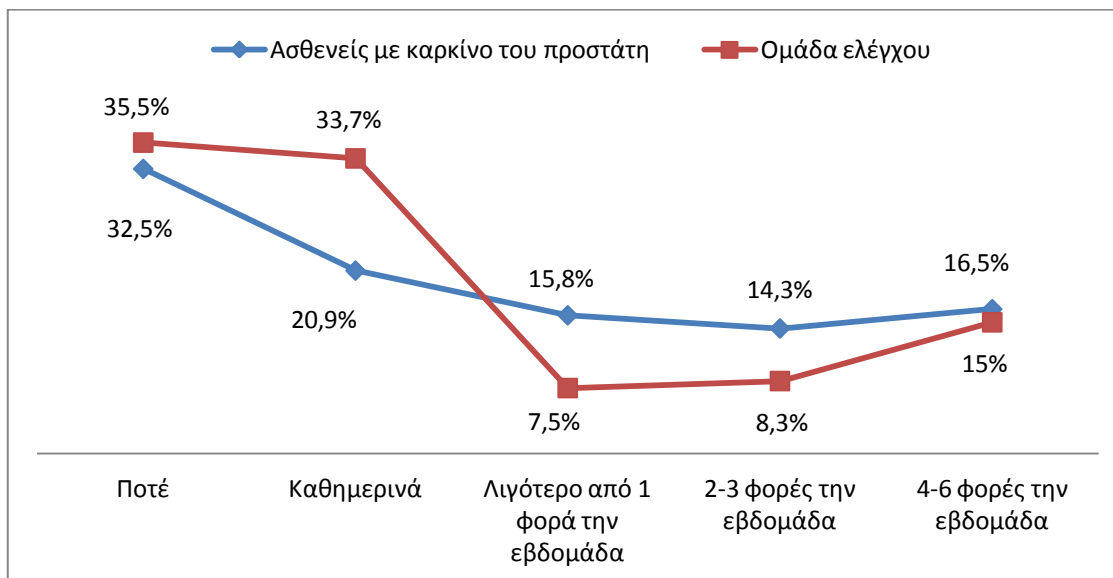
Οι ασθενείς που δεν διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη απάντησαν ότι το 35,5% (n=99) δεν έτρωγε καθόλου ξηρούς καρπούς την εβδομάδα, το 33,7% (n=94) καθημερινά κατανάλωνε ξηρούς καρπούς, το 15% (n=42) κάθε 4-6 φορές την εβδομάδα, το 8,3% (n=23) έτρωγε 2-3 φορές την εβδομάδα και το 7,5% (n=21) λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα. (γράφημα 19)

Από τη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών, φαίνεται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό και των δύο ομάδων δεν προτιμούσε να τρώει καθόλου ξηρούς καρπούς. Όμως, ένα μεγάλο ποσοστό (33,7%) των ανδρών χωρίς καρκίνο του προστάτη, φάνηκε να καταναλώνει καθημερινά ξηρούς καρπούς. ($p>0,10$) (γράφημα 20)

Γράφημα 19. Κατανάλωση ξηρών καρπών ανά ομάδα ασθενών



Γράφημα 20. Σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών που αφορά στην κατανάλωση ξηρών καρπών σε εβδομαδιαία βάση

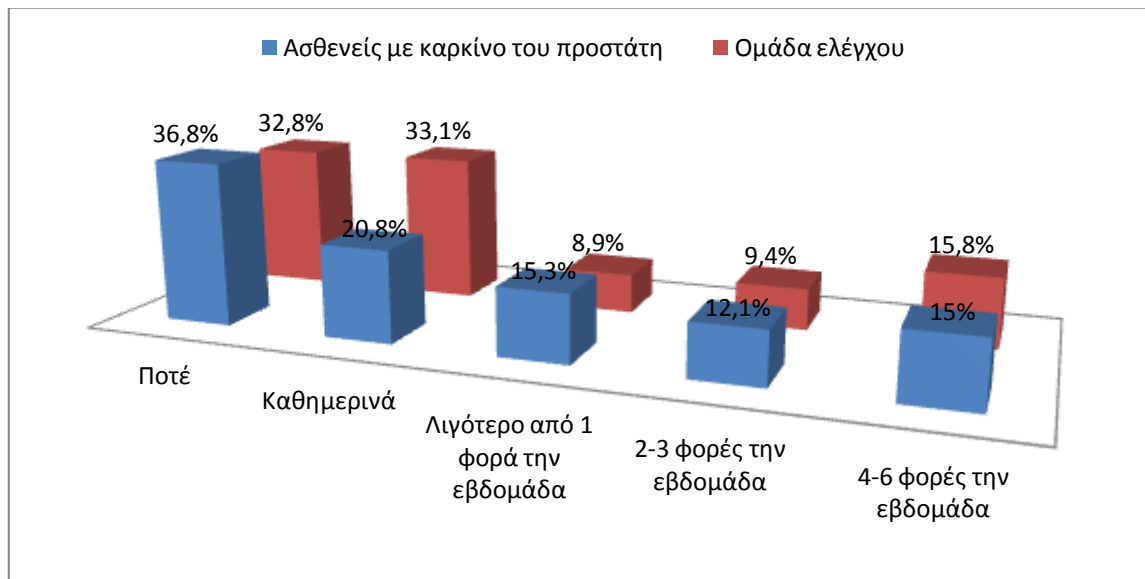


Από τους 431 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, το 36,8% (n=158) δεν κατανάλωνε καθόλου δημητριακά ολικής αλέσεως, το 20,8% (n=88) έτρωγε καθημερινά, το 15,3% (n=67) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, το 15% (n=64) έτρωγε 4-6 φορές την εβδομάδα και το 12,1% (n=54) κατανάλωνε δημητριακά ολικής αλέσεως 2-3 φορές την εβδομάδα.

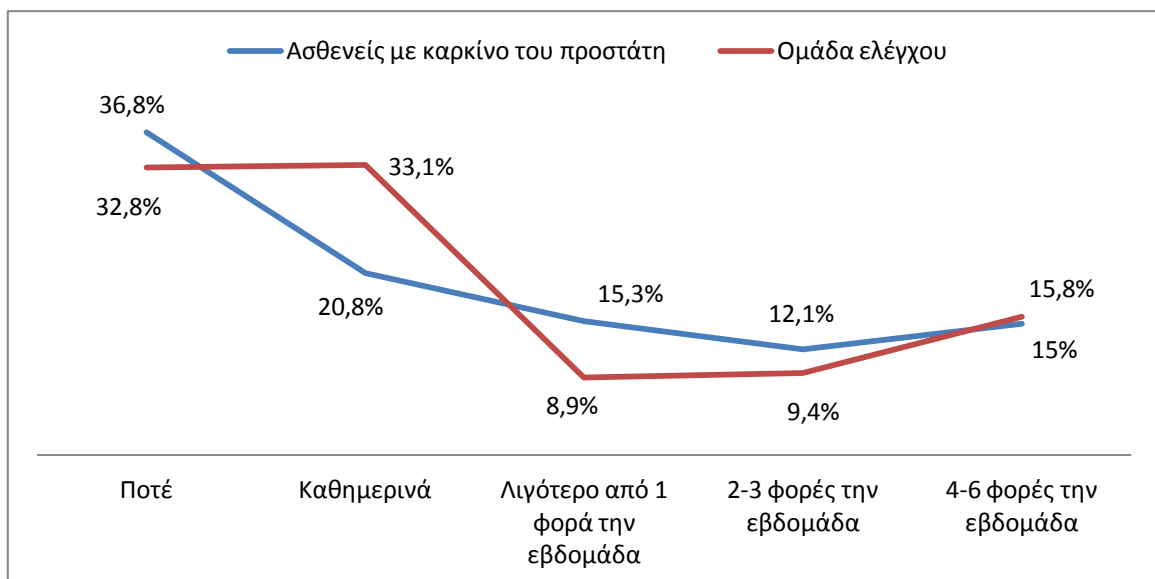
Από τους 279 ασθενείς χωρίς καρκίνο του προστάτη, το 33,1% (n=90) κατανάλωνε καθημερινά δημητριακά ολικής αλέσεως, το 32,8% (n=89) δεν έτρωγε καθόλου, το 15,8% (n=48) έτρωγε 4-6 φορές την εβδομάδα, το 9,4% (n=27) έτρωγε 2-3 φορές την εβδομάδα και το 8,9% (n=25) έτρωγε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα. (γράφημα 21)

Από τη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών φαίνεται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του προστάτη (36,8%) δεν κατανάλωνε καθόλου δημητριακά ολικής αλέσεως, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των υγιών ανδρών (33,1%) κατανάλωνε καθημερινά δημητριακά ολικής αλέσεως, (p=0,17) (γράφημα 22)

Γράφημα 21. Κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως ανά ομάδα ασθενών



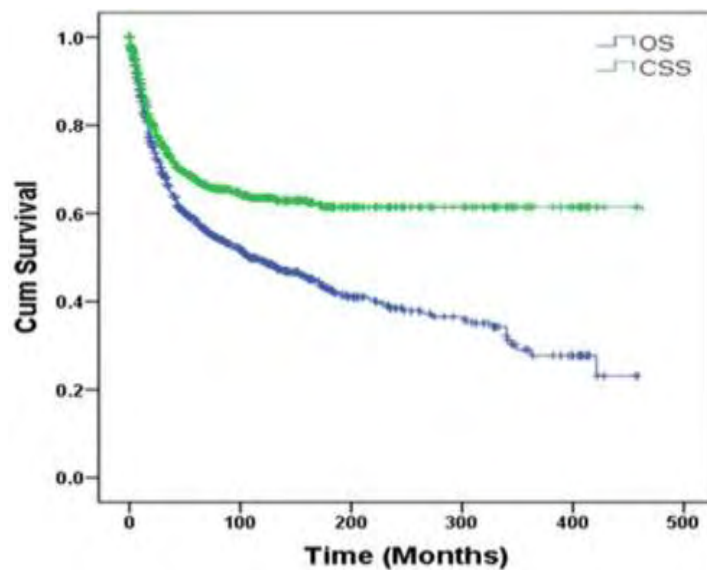
Γράφημα 22. Σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών που αφορά στην κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως σε εβδομαδιαία βάση



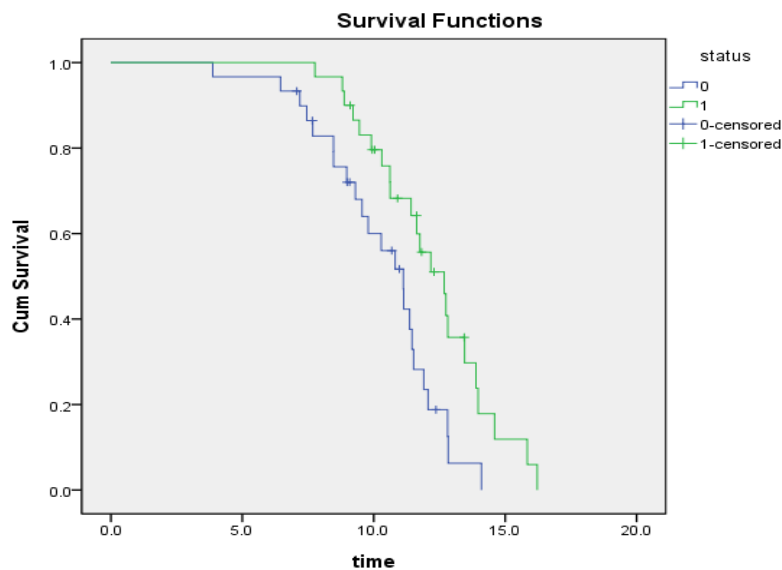
Από τη σύγκριση των δύο ομάδων ανδρών, φαίνεται ότι δεν υπάρχει στατιστική σημαντική διαφορά που να σχετίζεται η Μεσογειακή διατροφή με την εμφάνιση του καρκίνου του προστάτη. ($p=0,112$)

Ωστόσο, όπως φαίνεται στις καμπύλες επιβίωσης, παρουσιάστηκε μια μείωση 19% στην συνολική θνησιμότητα ($p_{\text{trend}} = 0.007$) στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που καταλάωναν προϊόντα μεσογειακής διατροφής. (Διάγραμμα 1 και 2)

Διάγραμμα 1: Cox regression analysis για τη συνολική επιβίωση



Διάγραμμα 2: Cox regression analysis για την ειδική όγκου επιβίωση



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος του προστάτη έχει αναδειχθεί ως η συχνότερη μορφή καρκίνου μεταξύ των ανδρών στην Ευρώπη. Διάφοροι εγκατεστημένοι παράγοντες ευθύνονται για την εμφάνιση της νόσου, όπως η ηλικία, η φυλή, το θετικό οικογενειακό ιστορικό και η διατροφή.

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις που συνδέουν τη διατροφή με τον καρκίνο του προστάτη, ιδίως σε χώρες όπου οι άνδρες καταναλώνουν μια δίαιτα «δυτικού τύπου», καταναλώνοντας δηλαδή αυξημένες ποσότητες κόκκινου κρέατος, υψηλά σε λιπαρά γαλακτοκομικά, επεξεργασμένα δημητριακά, ενώ περιορισμένη είναι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Η υψηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους, ο υψηλός λόγος ω6:ω3 (15:1) και η χαμηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά και βιταμίνες επίσης αποτελούν χαρακτηριστικά της διαίτας αυτής.

Οι χώρες της Νότιας Ευρώπης που έχουν υιοθετήσει τη Μεσογειακή διατροφή σε σχέση με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, έχουν χαμηλά ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του προστάτη και θνησιμότητας από τη νόσο¹⁶¹. Η ευεργετική επίδραση της μεσογειακής διατροφής, οφείλεται στην υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, δημητριακών, στην συχνή κατανάλωση ψαριών, στην κατανάλωση ελαιολάδου, στην χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων και στην χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων. Αυτά τα είδη τροφών περιέχουν ένα σύμπλεγμα από φυσικά βιοδραστικά μορία με αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αλκαλοποιητικές ιδιότητες που μπορεί να προστατεύσει από τον καρκίνο του προστάτη¹⁵³.

Η συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 710 ασθενείς, από τους οποίους οι 431 διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη και οι 279 άνδρες υγιείς έχοντας αρνητική βιοψία. Η μέση ηλικία ήταν 63,4 έτη, η μέση τιμή του PSA ήταν 7,21ng/dl, ενώ μέση τιμή του Δείκτη Μάζας Σώματος ήταν 35,7. Όσο αφορά την κληρονομικότητα το 59,2% είχαν Α΄ βαθμού συγγενή με καρκίνο του προστάτη.

Αντικρουόμενα ήταν τα αποτελέσματα των Kruk J και συν., (2016), μέσα από μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών από το 2009 έως το 2015. Τα οκτώ από τα 13 άρθρα έδειξαν ότι η χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη¹⁶². Στη δική μας μελέτη αυτό επιβεβαιώνεται, καθώς οι άνδρες που διαπιστώθηκαν με καρκίνο του προστάτη το 33% δεν έτρωγε καθόλου φρούτα και το 29,6% επίσης δεν έτρωγε καθόλου λαχανικά μέσα στην εβδομάδα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που το μεγαλύτερο ποσοστό καταναλάωνε καθημερινά και τις δύο ομάδες τροφίμων.

Οι Dominik και συν., (2010), σε μετα-ανάλυση 15 μελετών έδειξαν, ότι δεν υπάρχει συσχέτιση κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και εμφάνισης της νόσου του καρκίνου του προστάτη¹⁶³. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε η μελέτη μας, με το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με καρκίνο του προστάτη να μην καταναλώνουν καθόλου κόκκινο κρέας (32,4%) μέσα στην εβδομάδα, επομένως, δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση της νόσου με το κόκκινο κρέας.

Το άσπρο κρέας και συγκεκριμένα τα πουλερικά δεν επιδρούν στη εμφάνιση του καρκίνου του προστάτη με βάση της αποτελέσματα της μελέτης μας, εφόσον η ομάδα των ανδρών με καρκίνο του προστάτη (30,8%) δεν κατανάλωνε καθόλου άσπρο κρέας. Παρομοίως, στην μετα-ανάλυση των He και συν., (2016), αναδείχθηκαν τα ίδια αποτελέσματα¹⁶⁴

Όσον αφορά τον τρόπο μαγειρέματος του κρέατος (ψητό ή τηγανητό), στη μελέτη των Dominik και συν., (2010), βρέθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση του τρόπου μαγειρέματος και του καρκίνου προστάτη¹⁶³. Ωστόσο η μελέτη μας έδειξε ότι το 30,2% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη δεν εφάρμοζε καμία από αυτές τις μεθόδους μαγειρέματος. Άρα, ο τρόπος μαγειρέματος δεν σχετίζεται με την εμφάνιση της προστατικής νόσου.

Η κατανάλωση ψαριών και ιχθυελαίων δεν δείχνουν συσχέτιση στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της προστατικής νόσου, την επιθετικότητα και τη θνησιμότητα. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι πρέπει να ληφθεί υπόψη το συγκεκριμένο είδος ψαριού και ο λόγος ιχθυελαίου¹¹⁸. Ενώ, στην δική μας μελέτη παρατηρήθηκε πως το 31,5% των ανδρών με καρκίνο του προστάτη δεν έτρωγε καθόλου τη συγκεκριμένη τροφή, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που το 33,3% κατανάλωνε καθημερινά ψάρια.

Η μελέτη των Mandair και συν., (2013), αναφέρει ότι υπάρχει συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων και ανάπτυξης του καρκίνου του προστάτη, όπως και ραγδαία ανάπτυξη της νόσου¹⁶⁵. Εντούτοις, με βάση τη δική μας μελέτη, η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, δεν σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου του προστάτη, αφού η νοσούντα ομάδα δεν κατανάλωνε καθόλου στη διάρκεια της εβδομάδας γαλακτοκομικά προϊόντα (31,3%).

Σύμφωνα με τους Bosetti και συν., (2012), τα σταυρανθή λαχανικά έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες και μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη¹⁶⁶. Η δική μας μελέτη έδειξε ότι η πλειοψηφία των ανδρών που ανέπτυξε καρκίνο του προστάτη δεν κατανάλωνε καθόλου σταυρανθή λαχανικά (31,4%).

Οι Wang W και συν., (2016), διαπίστωσαν όσο αφορά την κατανάλωση ξερών καρπών, ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης ξηρών καρπών και την εμφάνιση του καρκίνου του προστάτη. Ωστόσο, οι άνδρες που κατανάλωναν καρύδια πέντε ή περισσότερες φορές την εβδομάδα μετά τη διάγνωση είχαν 34% χαμηλότερο ποσοστό της συνολικής θνησιμότητας από εκείνους που κατανάλωναν ξηρούς καρπούς λιγότερο από μία φορά το μήνα. ($p=0,0005$)¹⁶⁷. Από τα δικά μας αποτελέσματα διαπιστώθηκε πως το 32,5% των ανδρών με καρκίνο του προστάτη και το 35,5% της ομάδας ελέγχου δεν έτρωγαν καθόλου ξηρούς καρπούς. Κατά συνέπεια η κατανάλωση ξερών καρπών δεν σχετίζεται με την προστατική νόσο.

Η μελέτη των Er V και συν., (2014), έδειξε ότι τα δημητριακά ολικής αλέσεως προσφέρουν σημαντική προστασία έναντι του καρκίνου του προστάτη¹⁶⁸. Παράλληλα αποτελέσματα έδειξε η μελέτη μας, καθώς διαπιστώθηκε πως το 36,8% των ανδρών με καρκίνο του προστάτη δεν

κατανάλωνε καθόλου δημητριακά ολικής αλέσεως, ενώ η ομάδα ελέγχου κατανάλωνε καθημερινά (33,1%), δείχνοντας πως τα δημητριακά ολικής άλεσης έχουν έναν προστατευτικό ρόλο στον καρκίνο του προστάτη.

Η Μεσογειακή διατροφή, μέσα από πλήθος επιδημιολογικών μελετών, μπορεί να διαδραματίσει έναν ρόλο στην αιτιολογία του καρκίνου του προστάτη. Μεγαλύτερη προστασία έναντι της προστατικής νόσου, θα μπορούσε να έχει συνεργιστική δράση ο συνδυασμός των τροφών αυτών. Η προσκόλληση σε ένα πρότυπο μεσογειακής διατροφής δεν σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου ή την εξέλιξή της. Εντούτοις, μετά τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, το μεσογειακό πρότυπο διατροφής σε μη μεταστατικούς άνδρες σχετίστηκε με χαμηλότερη συνολική θνησιμότητα¹⁵³, κάτι το οποίο βρέθηκε και στη δική μας μελέτη.

Εν κατακλείδι, οι σχέσεις μεταξύ των μεσογειακών διατροφικών προτύπων και του καρκίνου του προστάτη είναι ακόμη ασαφή και χρήζουν περαιτέρω έρευνες. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι οι άνδρες με καρκίνο του προστάτη δεν κατανάλωναν συχνά προϊόντα της Μεσογειακής διατροφής, ενώ η ομάδα ελέγχου, χωρίς καρκίνο του προστάτη, κατανάλωναν πιο συχνά ένα Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο.

Για να αποσαφηνιστεί η επίπτωση της Μεσογειακής διατροφής για την υγεία του προστάτη, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες, προκειμένου να διαπιστωθεί ο ρόλος αυτής της διατροφής στην πρόληψη του καρκίνου του προστάτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2012; 61:1079–1092.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61:69–90.
3. Hackshaw-McGeagh LE, Perry RE, Leach VA, Qandil S, Jeffreys M, Martin RM, Lane JA. A systematic review of dietary, nutritional, and physical activity interventions for the prevention of prostate cancer progression and mortality. *Cancer Causes Control*. 2015 Nov;26(11):1521-50.
4. Alvarez-Cubero MJ, Pascual-Geler M, Rivas A, Martinez-Gonzalez LJ, Saiz M, Lorente JA, Cozar JM. Lifestyle and dietary factors in relation to prostate cancer risk. *Int J Food Sci Nutr*. 2015 Nov;66(7):805-10.
5. American Cancer Society: Facts & Figures 2015. Atlanta, G A: American Cancer Society, 2015.
6. Stanford JL, Ostrander EA (2001). Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev*, Turner E L, Lane J A, Donovan J L, Davis M J, et al (2011). Association of diabetes mellitus with prostate cancer: nested case- control study (Prostate testing for cancer and treatment study). *Int J Cancer*, 128, 440-6. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, et al (2006).
7. Zhang J, Dhakal IB, Zhao Z, Li L. Trends in mortality from cancers of the breast, colon, prostate, esophagus, and stomach in East Asia: role of nutrition transition. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21:480–489.
8. Πολυκανδριώτη Μ, Ευαγγέλου Ε, Λιβέρη Α, Βαρέλης Γ, Γκιοβάσο Σ. Διερεύνηση Παραγόντων σχετιζομένων με Δυσλιπιδαιμία και Υψηλούς Σωματομετρικούς Δείκτες σε Νεαρούς Ενήλικες. *Νοσηλευτική*. 2011;50(1):63-71.
9. Μελέκος Μ, Μητσογιάννης Χ. Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας και της δίαιτας στον καρκίνου του προστάτη. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής* 2003;20: 594-608.
10. Gong Z, Neuhaus L, Goodman J, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2006;15(10):1977-1983.
11. Αναγνώστου Θ.Γ., Μελέκος Μ.Δ. Ανατομία του Ουροποιογεννητικού Συστήματος Στο: Μιχαήλ Δ. Μελέκος – Σύγχρονη ουρολογία. Εκδ. Πασχαλίδης 2006, σελ. 1-22.
12. Τζώρτζης Β.Π., Χατζημουρατίδης Κ., Αποστολίδης Α., Χατζηχρήστου Δ. Ανδρολογία- Ανδρική Υπογονιμότητα. Στο: Μιχαήλ Δ. Μελέκος – Σύγχρονη ουρολογία. Εκδ. Πασχαλίδης 2006, σελ 603-628.

13. Alan W. Partin and Ronald Roldriguez. The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Campbell's Urology Eighth Edition. Volume 2, p. 1237-1296.
14. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade od discovery-what we have leamed and where we are going. *J Urol* 1999, 162:293-306.
15. Lilja H. A kallikrein-like serine prostease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985, 76:1899-1903.
16. Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, Partin AW. Human Kallikreim 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1998, 35:275-368.
17. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1990, 265:7709-7712.
18. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol.* 2005;16:481-8.
19. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
20. Siegel R, Miller K D, Jemal A (2015). Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, 65, 5-29.
21. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al (2010). GLOBOCON 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC, Cancer Base No. 10. Lyon France: Int Agency Res Cancer.
22. Howlader N, Noone A M, Krapcho M, et al (2014). SEER cancer Statistics Review, 1975-2011 (Vintage 2011 Populations). Retrieved March 17, 2015.
23. Powell IJ. Epidemiology and pathophysiology of prostate cancer in Agrica-American men. *J Urol* 2007, 177:444-449.
24. Delongchamps NB, Singh A, Hass GP. Epidemiology of prostate cancer in Africa: another step in the understanding of the desease? *Curr Probl Cancer* 2007,31:226-236.
25. Bashir MN, Ahmad MR, Malik A (2014). Risk factors of prostate cancer: a case- control study in Faisalabad, Pakistan. *Asian Pac J cancer Prev*, 15, 10327-30.
26. Nemesure B, Wu S, Hennis A, Leske M C (2012). Family history of prostate cancer in black population. *J Immigrant Minority Health*.
27. Lange E M, Salinas CA, Zuhlke KA, et al (2012). Early onset prostate cancer has a significant genetic component. *Prostate*, 72, 147-56.
28. Zeegers MP, Jellama A, Oster H (2003). Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*, 97, 1894-903.
29. Smith's General Urology. 17th edition, 2008. Neoplasms of the prostate gland. Chapter 22. p.348-374.
30. Μουτζούρης Γ, Σοφράς Φρ. Νεοπλάσματα Προστάτη. Στο: Μιχαήλ Δ. Μελέκος – Σύγχρονη ουρολογία. Εκδ. Πασχαλίδης 2006, σελ: 469-508.

31. Shim HB, Lee SE, Park HK, Ku JH. Digital rectal examination as a prostate cancer-screening method in a country with a low incidence of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10:250-255
32. Schrodre FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1817-1823.
33. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4ng/ml. or less. *J Urol* 1999;161:835-839.
34. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr Beard JH, Pond HS, Terry WL, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen.1990. *J Urol* 2002;167:996-973; discussion 973-965.
35. Vis AN, Hoedemaekre RF, Roobol M. van der Kwast TH, Schroder FH. Tumor characteristics in screening for prostate cancer with and without rectal examination as an initial test at low PSA (0,0-3,9ng/ml). *Prostate* 2001;47:252-261.
36. Makinen T., Tannela TL, Hakama M, Stenman UH, Ranniko S, Aro J et al. Prostate cancer screening within a prostate specific antigen of 3 to 3,9ng/ml.:a comparison of digital rectal examination and free prostate specific antigen as supplemental screening test. *J Urol* 2001, 166:1339-1342.
37. Κοζυράκης Δ, Δελακάς Δ. Ειδικό προστατικό αντιγόνο: Μορφές και διάγνωστικής τους αξία. *Ελληνική Ουρολογία*, 18(3), 241-252, 2006.
38. Laux D, Custis S,Forensic Detection of Semen III. Detection of PSA Using Membrane Based Tests: Sensitivity Issues with Regards to the Presence of PSA in Other Body Fluids. *Midwestern Association of Forensic Scientists*. Retrieved 2008-05-11.
39. Yu H, Berkel H. PSA in women. *J La State Med Soc*, 1999;151:209-213.
40. Berman Sawyer, Borkowski A, Moore G. Elevated prostate-specific antigen levels in black men and white men. *Mod Pathol* 1996; 9:1029-1032.
41. Wolff J, Brehmer B, Borchers H, Rohde D, Jakse G. Are age-specific reference ranges for PSA population specific? *Anticancer Res* 2000;20:4981-4983.
42. Oesterling J, Jacobsen S, Chute C, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of health men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270:860-864.

43. Kranse R, Beemsterboer P, Rietbergem J, Habbema D, Hugosson J, Schroder FH. Predictors for biopsy outcome in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam region). *Prostate* 1999;39:316-322.
44. Schroder FH, van der Crujisen-Koster I, de Koninh HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163:806-812.
45. Oesterling JE, MartinSk, Bergastralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993; 269:57-60.
46. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Pelmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED, Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 1995; 46:831-836.
47. Thompson IM, Pauler Dk, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
48. Stanley J. Swierzewski, III, M.D, Diagnostic Tests TRUS/Prostate Biopsy, Urology Channel, (2005).
49. Lowe F, Cavallo C et al. Epidemiological evidence suggesting a PSA cut-off point of 2,5 ng/ml for initiating a prostate biopsy: A review of 36.316 patients with biopsy and PSA data. *J Urol* 2003; 169(Suppl):341.
50. Beurton D, Izadifar V et al. 12 systematic prostate biopsies are superior to sextant biopsies for diagnosing carcinoma: A prospective randomized study. *Eur Urol* 2000; 37:296-299
51. Smith's General Urology, Tanagho EA, McAninch JW. 17th edition, 2008, McGraw-Hill companies, Inc.
52. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974;111:58-64.
53. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228-42.
54. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, et al. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol*. 2008;180:548-52.
55. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *Jama*. 2005;293:2095-101.
56. Dixon J. et al, (2006). Obesity, convenience and 'phood', *British Food Journal* 108, 634.
57. Φλωράκης Δ., Κατσίκης Η., Χατζηδημητρίου Δ., Ζουρνατζή Β., Πανίδης Δ. Παχυσαρκία: Ορισμός, Ταξινόμηση, Αιτιολογία και Παθοφυσιολογία. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*. 2009. Σελ. 299-308.

58. Keno N., Asakawa A. and Insui A. Blunted Metabolic response to fasting in obese men. *Endocrine*. 2007 32(2). p: 192-196
59. Hassink S. A clinical guide to pediatric weight management and obesity. New York. Walter Kluwer Health. 2007.
60. Cook Z. et al, (2005). Use of BMI in the assessment of undernutrition in older subjects: reflecting on practice *Proceedings of the Nutrition Society* , 64, 313–317.
61. Mei Z. et al, (2002). Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75:978-85.
62. Caterson I. et al, (2004). Obesity, a Worldwide Epidemic Related to Heart Disease and Stroke: Group III: Worldwide Comorbidities of Obesity. *Circulation*. 110, 476- 483.
63. Halpern A. & Mancini M. C. et al, (2003). Treatment of obesity: an update on anti-obesity Medications, *obesity reviews* 4, 25–42.
64. Romero-Corral A, et al, (2006). Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 368:666-78.
65. Παπαβραμίδης, Σ. Παχυσαρκία: Θεωρία και Πράξη, Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης 2002, σελ: 53-54.
66. Janssen I, Katzmarzyk P, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *American Society for Clinical Nutrition* 2004;79(3):379-384.
67. Ouzounakis P, Tsiligiri M, Kourkouta L. Prevention of male breast cancer. *International Journal of Caring Sciences*. 2014;7(2): 65-72.
68. Newby J., Irigaray P, Lacomme S. and Belpomme D. Overweight/ obesity and cancer genesis: more than a biological link. *Biomedicine and pharmacotherapy* 2007 16. p. 665-678.
69. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011;105(Suppl. 2):S77–81.
70. Calle E., Rodriguez C. and Walker K., Thun M. Overweight/ obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of USA adults. *N Engl J Med*. 2003 348. p.1625-1638.
71. Κόντου Ν, Γεωργίου Γ, Παναγιωτάκος . Διατροφή και καρκίνος: Ανασκόπηση επιδημιολογικών και κλινικών ερευνών. *Το Βήμα του Ασκληπιού*. 2010;9(3):323-343.
72. Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med* 2005, 47:201–210
73. Λεγάκης Ι, Συρίγος Κ. Μεταβολικό σύνδρομο και καρκινογένεση. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2010,27(4): 622-634

74. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*.2002;287:356-359
75. Hafner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*.2003;108:1541-1545
76. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006, 107:28–36
77. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, et al. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer* 2006, 119:236–238
78. Su J, Arab L, Steck S, Fontham E, Schroeder J, Bensen J, Mohler J. Obesity and prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans in a population – Based study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2011;20(5): 844-853.
79. Freedland J, Platz A. Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiologic Reviews* 2007;29:88-97.
80. Hekal IA, Ibrahiem EI. Obesity-PSA relationship: a new formula. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13:186–90.
81. Grubb RL, Black A, Izmirlian G, et al. Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:748–51.
82. Chu DI, De Nunzio C, Gerber L, et al. Predictive value of digital rectal examination for prostate cancer detection is modified by obesity. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14:346–53
83. Nieschlag E. and Behre H. Testosterone: Action, deficiency and substitution. 3rd edition. London. Cambridge Press. 2004.
84. Hoffman M., Dewolf W. and Morgentaler A. Low serum free testosterone is a marker for high grade prostate cancer. *The journal of urology* 2000 163. p. 824-827.
85. Cosimo De Nunzio, William Aronsonb, Stephen J. Freedland, et al (2012). The Correlation Between Metabolic Syndrome and Prostatic Diseases. *European Urology*, 61 (3):560-570
86. LeRoith D, Roberts CT Jr (2003). The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett*, 195, 127-37.
87. Pandeya DR, Mittal A, Sathian B, Bhatta B (2014). Role of hyperinsulinemia in increased risk of prostate cancer: a case control study from Kathmandu Valley. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 1031-3.
88. Long XJ, Lin S, Sun YN, Zheng ZF (2012). Diabetes mellitus and prostate cancer risk in Asian countries: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13, 4097-100.

89. Beebe Dimmer JL, Dunn RL, Sarma AV, et al (2007). Features of the metabolic syndrome and prostate cancer in African-American men. *Cancer*, 109, 875-81.
90. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, et al (2009). Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control*, 20, 1181-92.
91. Emin Ozbek, Alper Otunctemur, Murat Dursun, et al (2014). The Metabolic Syndrome is Associated with More Aggressive Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (9), 4029-4032
92. Audrey Blanc-Lapierre, Andrea Spence, Pierre I. Karakiewicz, et al (2015). Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 15:913
93. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013 Feb;36(2):132-9.
94. Elio Riboli, Teresa Norat (2001). Cancer prevention and diet: opportunities in Europe. *Public Health Nutrition*: 4(2B), 475-484.
95. Farvid MS, Eliassen AH, Cho E, Liao X, Chen WY, Willett WC. Dietary fiber intake in young adults and breast cancer risk. *Pediatrics* 2016: 137(3).
96. Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH, Willett WC. Adolescent meat intake and breast cancer risk. *Int J Cancer*, 2014.
97. Pan, A., et al., Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med*, 2012. 172(7): p. 555-63.
98. WCRF/AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: WCRF/AICR, 2007.
99. Παπαζαφειροπούλου Α, Καρδαρά Μ, Παππάς Σ. Πλειοτροπικές δράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων (2012). *Ελληνικά Διαβητολογικά χρονικά*:25(2):88-97.
100. Σπυριδόπουλος Θ., Καζιάνη Αικ., Κάκκαβας Θ, και συν. Συσχέτιση του Καρκίνου με Θρεπτικά Συστατικά και Μικροδιατροφικά στοιχεία. *Ιατρικά Χρονικά*. 2008; Τόμος ΚΑ', Τεύχος 7-8, σελ. 337-346.
101. Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Curr Nutr Rep*. 2016;5:9-17.
102. Guasch-Ferre M, Bullo M, Martinez-Gonzalez MA, Ros E, Corella D, Estruch R, et al. Frequency of nut consumption and mortality risk in the PREDIMED nutrition intervention trial. *BMC Med*. 2013;11:164. doi: 10.1186/1741-7015-11-164.
103. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med* (accepted). 2015

104. Patel VH. Nutrition and prostate cancer: an overview. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Nov;14(11):1295-304.
105. Amit D. J, Román C, Chelsea C et al. Red meat and poultry, cooking practices, genetic susceptibility and risk of prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *Carcinogenesis.* 2012 Nov; 33(11): 2108–2118.
106. Colli J.L., et al. (2005). Comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices in the United States *Urol. Oncol* 23 390–398
107. Soderkvist P., et al. (1983). Metabolic activation of promutagens, detectable in Ames' Salmonella assay, by 5000 x g supernatant of rat ventral prostate *Chem. Biol. Interact* 46 151–163
108. Eisenbrand G., et al. (1993). Food-borne heterocyclic amines. Chemistry, formation, occurrence and biological activities. A literature review *Toxicology* 84 1–82.
109. Erin L. R, Stacey A. K, Meir J. S, et al. Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate specific antigen-era: incidence and survival. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Dec; 4(12): 2110–2121.
110. Richman EL, Stampfer MJ, Paciorek A, Broering JM, Carroll PR, Chan JM. Intakes of meat, fish, poultry, and eggs and risk of prostate cancer progression. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:712–721.
111. Elizabeth M, Emma H. A, Stephen J. F. The Relationship Between Nutrition and Prostate Cancer: Is More Always Better? *Eur Urol.* 2013 May; 63(5): 810–820.
112. Freedland SJ, Mavropoulos J, Wang A, et al. Carbohydrate restriction, prostate cancer growth, and the insulin-like growth factor axis. *Prostate.* 2008;68:11–9.
113. Mavropoulos JC, Buschemeyer WC, III, Tewari AK, et al. The effects of varying dietary carbohydrate and fat content on survival in a murine LNCaP prostate cancer xenograft model. *Cancer Prev Res.* 2009;2:557–65.
114. Lin DW, Neuhouser ML, Schenk JM, et al. Low-fat, low-glycemic load diet and gene expression in human prostate epithelium: a feasibility study of using cDNA microarrays to assess the response to dietary intervention in target tissues. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:2150–4.
115. Artemis P. Simopoulos. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients.* 2016 Mar; 8(3): 128
116. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr.* 2004 Jul;80(1):204-16.

117. Aronson WJ, Kobayashi N, Barnard RJ, et al. Phase II prospective randomized trial of low-fat diet with fish oil supplementation in men undergoing radical prostatectomy. *Cancer Prev Res.* 2011;4:2062–71.
118. Lovegrove C, Ahmed K, Challacombe B, Khan MS et al. Systematic review of prostate cancer risk and association with consumption of fish and fish-oils: analysis of 495,321 participants. *Int J Clin Pract.* 2015 Jan;69(1):87-105.
119. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jan;101(1):87-117.
120. Giovannucci E. Dietary influences of 1,25(OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control* 1998;9:567–82.
121. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:423–30
122. Gilbert R, Martin RM, Beynon R, Harris R, Savovic J, Zuccolo L, Bekkering GE, Fraser WD, Sterne JA, Metcalfe C. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22:319–40.
123. Qin LQ, He K, Xu JY. Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60(Suppl 7):330–40.
124. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 2007;121:1571–8.
125. Yang M, Kenfield SA, Van Blarigan EL et al. Dairy intake after prostate cancer diagnosis in relation to disease-specific and total mortality. *Int J Cancer.* 2015 Nov 15;137(10):2462-9.
126. Wilson KM, Shui IM, Mucci LA, Giovannucci E. Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jan;101(1):173-83.
127. Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, Torta M, Tampellini M, Tucci M, Cerutti S, Frezet MM, Stivanello M, Sacchetto G, et al. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem* 1999;45:1240–7
128. Sturge J, Caley MP, Waxman J. Bone metastasis in prostate cancer: emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:357–68.
129. Ζήκου Εύα (2013). Φολικό οξύ. <http://www.diatrofi.gr/index.php/health/bones/item/653-%CE%86%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CE%BA%CF%8C-%CE%BF%CE%BE%CF%8D> τελευταία πρόσβαση: 10/12/2016
130. Rycyna KJ, Bacich DJ, O'Keefe DS. Opposing roles of folate in prostate cancer. *Urology.* 2013 Dec;82(6):1197-203.
131. Tio M, Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Folate intake and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014 Sep;17(3):213-9.

132. Wang R, Zheng Y, Huang JY et al. Folate intake, serum folate levels, and prostate cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *BMC Public Health*. 2014 Dec 29;14:1326.
133. Liu B, Mao Q, Cao M, Xie L. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Urol*. 2012 Feb;19(2):134-41.
134. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst*. 2000;92: 61–8.
135. Erin L. Richman, Peter R. Carroll, June M. Chan. Vegetable and fruit intake after diagnosis and risk of prostate cancer progression. *Int J Cancer*. 2012 Jul 1; 131(1): 201–210.
136. Willis MS, Wians FH. The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances. *Clin Chim Acta*. 2003;330:1–2. 57–83.
137. Καφετζή Ε. (2015). Λυκοπένιο: Η πολύτιμη ουσία της ντομάτας, απόλυτο αντιοξειδωτικό. <http://www.onmed.gr/diatrofi/item/332954-lykopenio-i-polytimi-ousia-tis-domatas--apolyto-antiokseidotiko#ixzz45ztYcdNK> Τελευταία πρόσβαση: 20/12/2016
138. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:340–345.
139. Chen J, Song Y, Zhang L. Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2013; 59:213–223.
140. Chen P, Zhang W, Wang X. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(33):e1260.
141. Kirsh VA, et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(1):92–8.
142. Heinonen OP, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(6):440–6.
143. Terrence M. Vance, Joseph Su, Elizabeth T H. Fontham, Dietary Antioxidants and Prostate Cancer: A Review. *Nutr Cancer*. Author manuscript; available in PMC 2014 Jan 1.
144. Holly L. Nicastro, Barbara K. Dunn. Selenium and Prostate Cancer Prevention: Insights from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Nutrients*. 2013 Apr; 5(4): 1122–1148.
145. Wright ME, et al. Supplemental and dietary vitamin E intakes and risk of prostate cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(6):1128–35.
146. Couto E, Boffetta P, Lagiou P et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *British Journal of Cancer*. 2011;104:1493–1499.
147. Erdrich S, Bishop KS, Karunasinghe N et al. A pilot study to investigate if New Zealand men with prostate cancer benefit from a Mediterranean-style diet. *PeerJ*. 2015 Jul 2;3:e1080.
148. Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers. Prev* 2000; 9:869-873.
149. Kenfield SA, DuPre N, Richman EL, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci EL. Mediterranean Diet and Prostate Cancer Risk and Mortality in the Health Professionals Follow-up Study. *Eur Urol* 2014; 65:887-894.
150. Bosire C, Stampfer MJ, Subar AF et al.. Index-based dietary patterns and the risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Epidemiol* 2013; 177:504-513.
151. Tzonou A, Signorello LB, Lagiou P, Wu J, Trichopoulos D, Trichopoulou A (1999) Diet and cancer of the prostate: A case-control study in Greece. *Int J Cancer* 80:704-708.

152. Hodge AM, English DR, McCredie M.R.E. et al. Foods, nutrients and prostate cancer,” *Cancer Causes Control* 2004;15:11-20.
153. Olga López-Guarnido, Maria Jesús Álvarez-Cubero, María Saiz et al. Mediterranean diet adherence and prostate cancer risk. *Nutr Hosp.* 2015;31(3):1012-1019.
154. Schoonen WM, Salinas CA, Kiemeny LALM, Stanford JL. Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Int J Cancer* 2005; 113:133-140.
155. Möller E, Galeone C, Andersson TM et al. Mediterranean Diet Score and prostate cancer risk in a Swedish population-based case-control study. *J Nutr Sci.* 2013 Apr 29;2:e15.
156. Itsiopoulos C, Hodge A & Kaimakamis M (2009) Can the Mediterranean diet prevent prostate cancer? *Mol Nutr Food Res* 53, 227–239.
157. Παναγιωτάκος Δ, (2005). Αρχές σχεδιασμού της έρευνας στις επιστήμες της υγείας. Πρακτικά 3ης διημερίδας επιχειρηματικότητας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.
158. Τσακίρη Λίνα, (2013). Εισαγωγή στη Μεθοδολογία της Έρευνας <http://dpms.csd.auth.gr/stuff/eis-meth-er.pdf>.
159. Chang JJ, Shinohara K, Hovey RM, Montgomery C, Presti JC, Jr. Prospective evaluation of systematic sextant transition zone biopsies in large prostates for cancer detection. *Urology* 1998;52(1):89-93.
160. Presti JC, Jr., Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;163(1):163-166; discussion 166-167
161. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *Eur J Cancer* 2010; 46:3040-3052
162. Kruk J, Aboul-Enein H. What Are the Links of Prostate Cancer with Physical Activity and Nutrition? : A Systematic Review Article. *Iran J Public Health.* 2016 Dec;45(12):1558-1567
163. Dominik D A., Pamela J M., Colleen A C., et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutr J.* 2010; 9: 50
164. Qian He, Zheng-ce Wan, Xiao-bing Xu et al. Poultry consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis. *PeerJ.* 2016; 4: e1646
165. Dalvinder Mandair, Roberta Elisa Rossi, Marinos Pericleous et al. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutr Metab (Lond).* 2014; 11: 30
166. Bosetti C, Filomeno M, Riso P, Polesel J, et al. Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol.* 2012;23:2198–2203.
167. Wang W, Yang M., et al. Nut consumption and prostate cancer risk and mortality. *Br J Cancer.* 2016 Jul 26;115(3):371-4. doi: 10.1038/bjc.2016.181.
168. Er V., Lane J.A., Martin R.M., Emmett P., et al. Adherence to dietary and lifestyle recommendations and prostate cancer risk in the prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014;23:2066–2077. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0322