

5
2ej.

11246

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

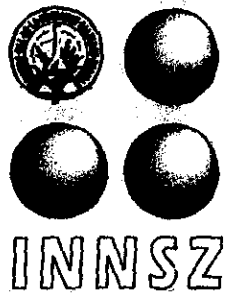
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

EL COLESTEROL, TRIGLICÉRIDOS E HISTORIA
DE SOBREPESO COMO FACTORES DE RIESGO
PARA CÁNCER DE PROSTATA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN
U R O L O G I A
P R E S E N T A

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"
SUB-DIRECCION DE ENSEÑANZA
M. F.

Víctor Figuerao Granados



DIRECTOR DE TESIS: FERNANDO GAELONDO NAVARRO

México, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

269047



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



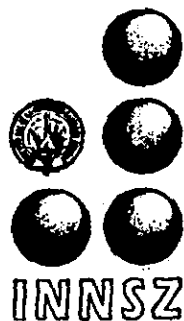
**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

**EL COLESTEROL, TRIGLICÉRIDOS E
HISTORIA DE SOBREPESO COMO FACTORES
DE RIESGO PARA CÁNCER DE PROSTATA.**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN
U R O L O G I A
P R E S E N T A**

Víctor Figueroa Granados



DIRECTOR DE TESIS: FERNANDO GABILONDO NAVARRO

México, D. F.

1998

CONTENIDO

Indice

Abreviaturas

Introducción	_____	1 - 2
Marco Teórico	_____	3 - 12
II. Justificación	_____	13
III. Objetivos	_____	14
IV. Hipótesis	_____	15
V. Material y métodos	_____	16 - 21
VI Consideraciones éticas	_____	22
VII Resultados	_____	23 - 29
VIII Discusión	_____	29 - 31
IX Conclusiones	_____	32 - 33
XI Apéndices	_____	34 - 36
X Bibliografía	_____	37 - 43

ABREVIATURAS

- **APE** Antígeno Prostático Específico
- **CaP** Cáncer de Próstata
- **DM** Diabetes Mellitus
- **Dv Std** Desviación Estándar
- **ELISA** Enzyme linked immunoassay
- **EPOC** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- **HDL** High Density Lipoproteins
- **HPB** Hiperplasia Prostática Benigna
- **HP** Hiperplasia Prostática
- **INNSZ** Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán
- **IMC** Índice Masa Corporal
- **MC** Masa Corporal
- **OR** Odds Ratio (razón de momios)
- **PCT** Peso Corporal Total
- **RM** Resonancia Magnética
- **TAC** Tomografía Axial Computarizada
- **TR** Tacto Rectal
- **US TR** Ultrasonido Transrectal
- **WHO** World Health Organization

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Próstata (CaP) es una importante causa de muerte en el género masculino alrededor del mundo. Cada año se reporta un incremento en su incidencia y mortalidad asociadas, principalmente en los países desarrollados. Tan sólo en 1996 la mortalidad mundial atribuible al CaP se estimó en 204 000 hombres, casi 3% de todas las muertes causadas por cáncer (WHO, 1997).

El salto en la incidencia es en gran medida resultado de la introducción de pruebas que pueden detectar tempranamente la presencia del CaP, siendo la más importante el uso del APE como método de detección. No se ha evaluado aún el impacto de éstas maniobras en la sobrevida. Tan sólo en Estados Unidos de Norteamérica murieron 40 000 sujetos de CaP en 1996.

Aunque el CaP puede ser curado en estadios tempranos, alcanza una gran mortalidad año

con año, esto es probablemente debido a que el CaP hormonorresistente tiene un pobre pronóstico para la vida. Su morbilidad y mortalidad son básicamente debidas a las metástasis y recurrencias del tumor. En éstas circunstancias una vez que el CaP metastásico demuestra ser hormonorresistente, la sobrevida global no rebaza en ninguna serie las 40 semanas de promedio a pesar de cualquier tipo de terapia citotóxica. (28).

Con esas cifras se resalta la importancia de la prevención en dicha patología. Si bien el cáncer es multifactorial, el poder identificar los factores de riesgo que se asocien con el desarrollo de CaP tiene una gran importancia, para poder disminuir la exposición a los factores de riesgo en los que se pueda influir, por ejemplo ; la dieta.

Las diferentes incidencias del CaP para

mudan a Hawaii, en quienes la incidencia era previamente baja y en quienes gradualmente va incrementando hasta igualar al grupo indígena. Dichas observaciones sugieren que

el incremento en la incidencia es atribuible a los efectos ambientales y no genéticos (34).

Este trabajo explora la relación entre la historia de consumo de un alimento rico en colesterol y el CaP.

Capitulo I

1.1 Marco teórico general

1.11 Epidemiología. El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más frecuente en el sujeto masculino por arriba de 60 años de edad y una patología asociada con una elevada mortalidad.

En 1996 la mortalidad atribuible al CaP fue de 204 000 hombres , casi el 3% de todas las muertes relacionadas con cáncer (60).

De 1990 a 1997 el número de casos diagnosticados en el mundo se triplicó; tan sólo en 1996 se diagnosticaron 400,000 nuevos casos (60). La incidencia aumenta anualmente a razón de 1-2% por año, esto particularmente en los países desarrollados. No se conocen las razones pero suponemos que en parte se debe a las pruebas como el Antígeno Prostático Específico (APE) que han incrementado la frecuencia con la que se diagnostica el CaP. Esto es comprensible

dado que por un lapso de hasta de cinco años, la elevación del APE antecede ala presentación clínica del CaP. Un tercio de los pacientes con elevación del APE (en la primera evaluación) presentarán CaP en la biopsia de próstata.

Es una de las características del CaP que la prevalencia de enfermedad microscópica sea mayor en número que la presentación clínica (10, 61) y que la prevalencia aumente con la edad. Casi el 40% de los sujetos asintomáticos, mayores de 80 años y solamente el 30% de los hombres mayores de 50 años presentarán un cáncer microfocal post mortem (10).

Al identificar factores de riesgo para el desarrollo de CaP podremos parcialmente explicar que factores determinan que un Cap progrese de una neoplasia localizada a una neoplasia de comportamiento maligno. Esta

es la razón principal que nos motivó a realizar el presente estudio.

1.12 Etiología El CaP es una enfermedad de etiología desconocida y probablemente multifactorial. Actualmente se han identificado asociaciones entre el CaP y varios factores de riesgo tales como la dieta, edad, actividad física, tabaquismo, obesidad, alcohol, grupo étnico y zonas geográficas entre otros (9,10,22, 31,35,54). Sin embargo no olvidamos que la asociación no es causalidad.

Existen importantes diferencias entre la enfermedad microscópica, que tiene alta prevalencia contra una comparativamente más baja prevalencia de la enfermedad clínica. Entonces ¿Qué factores intrínsecos se asocian con la progresión al estado canceroso? y ¿Porqué que en algunos sujetos el CaP es una enfermedad *con la que morirán más no de la que morirán?* Las características histológicas (Gleason) de la neoplasia son las más conocidas pero existen

otros. Aunque varios ajustes por factores ambientales deben hacerse a los estudios de aglutinación familiar. Estudios recientes sugieren que existe un patrón de transmisión autosómico dominante de herencia que puede explicar hasta el 40% de los CaP en sujetos menores de 55 años.

Riesgo Relativo para el desarrollo de CaP en familiares en 1º grado de sujetos con CaP.	
Un familiar(es)	RR=2.2
Tres "	RR=10.6

1.12.00 Factores genéticos; Se considera que genéticamente puede existir un riesgo basal para desarrollar CaP. La historia familiar Recientemente cobró valor cuando se demostró un incremento en el riesgo relativo de padres y hermanos de pacientes con CaP para desarrollar la enfermedad. (30,40,54). Puede existir una forma de la enfermedad esporádica y familiar. La pérdida de material genético de los cromosomas 8,10 y 16 se han implicado, pero no hay

contundencia en dichas observaciones. La mayoría de los genes involucrados en el metabolismo androgénico en la glándula prostática

humana que pueden determinar el comportamiento maligno del CaP son polimórficos, es decir que no existe una alteración genética específica del CaP.

1.12.01 Testosterona. La actividad de las células prostáticas tanto benignas como malignas es dependiente de las concentraciones plasmáticas de testosterona. Las células neoplásicas del CaP metastásico y hormonosensibles se caracterizan por su rápido crecimiento, pobre diferenciación y por ser andrógeno dependientes (17). Para que se activen los proto-oncogénes e inactiven los genes supresores tumorales. Incluso las células hormonorresistentes requieren de un ciclo de división celular, mismo que en la próstata es regulado entre otros factores por la **testosterona** una vez que ha sido convertida

intracelularmente en dihidrotestosterona. Este metabolismo es controlado en el hombre por la enzima 5- α -reductasa. Es posible que elevadas concentraciones de estas hormonas a lo largo de los años desencadenen la hiperplasia prostática y eventualmente CaP (35).

Hay estudios que proponen que la *dieta* puede alterar en forma secundaria los patrones de metabolismo y eliminación (35) de las hormonas esteroideas y con ello modificar el riesgo de CaP (25, 40).

1.12.13 El cáncer, la nutrición y la alimentación ; Las hipótesis que intentaron establecer una relación entre CaP y una dieta rica en grasa animal surgieron inicialmente de las observaciones de los índices internacionales de mortalidad asociados al CaP y el consumo percapita de grasa, así como una fuerte correlación entre CaP y otras neoplasias asociadas con una elevada ingesta de grasas (37). Estudios

Cuadro 1.0 Evidencias actuales sobre los Factores de Riesgo para el desarrollo del CaP.

Evidencia	Dismin. Riesgo	No Relación	Aumenta el Riesgo
Convincente			
Probable			
Posible	Vegetales	Alto Índice de Masa Corporal, Alcohol, Vitamina C, Café, Té,	Grasa Total, Grasa saturada animal, Carnes, Leche
Insuficiente			Alto consumo calórico

A juicio del panel los constituyentes de la dieta , factores relacionados y los alimentos y bebidas mencionados arriba modifican el riesgo de CaP, o en su caso no tienen relación con el mismo. Los juicios se gradúan de acuerdo con la fuerza de la evidencia.

1.12.15 El colesterol y los triglicéridos

Las grasas son los constituyentes más energéticos de la dieta y se clasifican de acuerdo a su composición química en saturadas e insaturadas (refiriéndose al número de hidrógenos unidos al carbono). Aproximadamente un 90% las grasas de la dieta provienen de ácidos grasos esterificados a triacilgliceroles llamados **triglicéridos** y otros alcoholes, los primeros

tienen una molécula de glicerol que se encuentra unida a tres ácidos grasos. Monoglicéridos y diglicéridos se presentan en productos animales como vegetales y aportan del 40 al 75% de la energía calórica total. Los ácidos grasos polinsaturados de la dieta son la única fuente de ácidos grasos que no puede sintetizar el hombre; algunos de ellos son esenciales, como son las vitaminas.

epidemiológicos apoyan dicha hipótesis de que el riesgo de CaP se incrementa en relación directa con el aporte energético a partir de las grasas. En 10 de 13 estudios de casos y controles se apoya dicha hipótesis, desafortunadamente la metodología no permite discriminar entre consumo energético total y otros confusores.

1.12.14 Evidencias actuales

Según las perspectivas globales dadas por un panel formado por la *World Cancer Research Found* en asociación con el *American Institute for Cancer Research* (59), las evidencias actualmente disponibles en la literatura mundial sugieren que: 1) Las

dietas ricas en vegetales y pobres en grasa son probablemente *protectoras* para el desarrollo de CaP. 2) Posiblemente el consumo cotidiano y regular de grasas saturadas de origen animal, carnes rojas y leche *incrementa el riesgo* de CaP. 3) La evidencia existente no es convincente acerca de que los factores dietéticos modifiquen el riesgo de CaP , ni existe evidencia de alguna *asociación causal* entre esta neoplasia y la dieta.

Este ultimo enunciado no significa que si se observa la asociación sea espúrea solo que a pesar de la evidencia , la fuerza de dicha asociación no indica causalidad.

El **colesterol** es un compuesto esteroideo, relacionado con las grasas y con estructura similar a los ácidos biliares, hormonas sexuales y adrenales y a las vitaminas que se encuentra presente sólo en alimentos de origen animal siendo estos. La gran mayoría de las grasas de la dieta humana son de origen animal y tienen un alto contenido energético en comparación con las de origen vegetal. Otros alimentos que contribuyen al aporte de colesterol en la dieta son las mantequillas, quesos y leche entera, en diferentes proporciones.

1.12.16 Factores de alimentarios. La ingesta de alimentos con alto contenido en **grasas saturadas** se ha considerado como *factor de riesgo posible* para desarrollar el CaP. El consumo de grasas saturadas durante *la adolescencia* (41) y la cantidad de las mismas, tienen un papel importante en el desarrollo de CaP ya que pueden actuar como agentes promotores. Existen estudios que demuestran que una reducción en la

ingesta de grasas en la *edad adulta* reduce los niveles circulantes de testosterona; de tal ingesta de grasas en la *edad adulta* reduce los niveles circulantes de testosterona; de tal forma que las dietas bajas en grasas pudiesen modificar el curso e inclusive la incidencia del CaP, sin embargo la evidencia es débil al respecto.

Estudios epidemiológicos y experimentales reportan una relación entre los hábitos dietéticos, específicamente con los componentes nutricionales y el desarrollo de ciertos cánceres de origen endocrino o del sistema digestivo como el de mama, próstata, colon y estómago. *Doll y Peto* estiman que el 35% de las muertes por cáncer en Estados Unidos de Norte América (con un rango de 10 a 70%) son relacionadas con la dieta. *Wynder y Gori* estiman que un 40% de la incidencia de cáncer en los hombres y un 60% en la mujeres se relacionan con la ingesta de alimentos (8). Se han realizado estudios de casos y controles y de cohorte que intentan

identificarlos como factores de riesgo, pero son pocos los que han demostrado una

evidente asociación epidemiológica (10, 30, 54), como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1.0 Estudios que relacionan el cáncer de Próstata con la Dieta.			
CASOS Y CONTROLES		DE COHORTE	
No. Estudios	14	No. Estudios	5
Casos /Controles	4797/5779	No. Pacientes	98,924
Asociación Positiva	11	Años Person Observados	612,002
Razón de Momios	1.3 - 3.4	Asociación Positiva	4
		Riesgo Relativo	1.8 - 2.4

Consumo de Huevo; Aproximadamente el 65% de la energía total contenida en el huevo proviene de las grasa, y solo 1% del colesterol; mientras otros son comparativamente más bajos en su contenido de colesterol, tales como la carne (0.4%) y los mariscos (0.08-0.2%). Los estudios de casos y controles son consistentes con un mayor riesgo de CaP asociado con el consumo de huevo, las poblaciones estudiadas provienen de adventistas y

japoneses principalmente. Se han encontrado asociaciones significativas, pero existen múltiples sesgos y por lo tanto no se puede concluir al respecto (22).

La ingesta calórica ha sido escasamente estudiada como factor de riesgo independiente para CaP. Sin embargo la evidencia sugiere que la ingesta de gran cantidad de calorías puede incrementar el riesgo de CaP. pero los datos existentes son insuficientes.

Otros componentes de la dieta. Las evidencias actuales sobre los siguientes componentes de la dieta Proteínas totales, Carotenoides, Vitamina A, Vitamina E, Calcio, Vitamina D, Zinc son *inconsistentes* en la dirección de los resultados y por lo tanto no es posible concluir al respecto sobre su papel en el riesgo o protección del CaP.

La ingesta abundante de carnes y leche posiblemente incrementa el riesgo de CaP

Los alimentos siguientes Posiblemente no tengan ninguna relación con el riesgo de CaP; Alcohol, Cafe y Té.

1.12.17 El peso corporal. La obesidad y un gran volúmen corporal pueden ser medidos por la estatura, peso corporal total (PCT), y el índice de masa corporal (IMC) de hecho ambos parámetros se utilizan como indicadores de obesidad.

En sus estudios (*Lissner and Hietman*) señalan que el incremento del peso corporal, el índice de masa corporal y ciertos porcentajes y tipos de depósitos corporales

de grasa se asocian con el desarrollo de cáncer.

De los más de 70 estudios de casos y controles revisados por Albanes (2) que estudiaron el índice de masa corporal o el peso corporal relativo, dos tercios encontraron una asociación positiva con CaP entre otros cánceres. Las evidencias son controvertidas en más de 25 estudios de cohorte que examinaron el peso o el índice de masa corporal y el riesgo para Cáncer. Un tercio demostró

una asociación positiva entre índice de masa corporal y el CaP entre otros. Sin embargo estos estudios no fueron ajustados por el índice tabáquico como confusor.

El peso corporal que se ve afectado por el balance energético, ha sido correlacionado con la incidencia de Cáncer y con sus índices de mortalidad (45). Unos cuantos estudios etiológicos encontraron que específicamente el aumento del peso corporal en la *vida adulta* se asocia con un mayor riesgo para cáncer de colon y mama.

1.12.18 La actividad física: Basados en los datos limitados que relacionan la actividad física y el CaP, no se puede concluir que exista ningún riesgo asociado. (42)

La relación cuantitativa entre la densidad energética o contenidos de grasas de la dieta y la actividad física, no se ha establecido claramente. Sin embargo, en países industrializados donde el consumo de grasas es mayor y la actividad física ha disminuido, la incidencia del CaP ha aumentado considerablemente. Lo anterior sugiere que ambos factores están involucrados con el riesgo de CaP, sin embargo no se ha discriminado el papel de cada uno.

APE

ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO

1. Características bioquímicas.- el antígeno prostático específico es un aminoácido de cadena sencilla de 240 pares de bases, con un peso de 34 kd. Es una

glicoproteína que esta codificada en el cromosoma 19 (6 Kb; 4 intrones, 5 exones) y es un homólogo de la familia de genes de Kalikreina. Tiene un comportamiento de Serina proteasa.

2. Fisiología.- produce la liquefacción del coágulo seminal que se forma después de la eyaculación, tiene actividad parecida a la quimiotripsina y tripsina y su vida media es de 2,2 a 3,2 días.

3. Propiedades de marcaje.- El ensayo comúnmente usado con anticuerpos monoclonales, 2 anticuerpos murinos para 2 epítopes específicos, sugiere un valor normal de 4.0 ng/ml en suero. Cabe mencionar que los niveles séricos no se ven afectados por tacto rectal, pero si se pueden ver afectados por la recidivas, la instrumentación urológica y por la biopsia de próstata hasta un incremento de 57 veces más. Hay condiciones no malignas que pueden llegar a alterar los niveles de APE tal es el caso de la prostatitis, Infarto prostático e hipertrofia prostática benigna.

4. Uso Clínico. El uso más generalizado del APE es el monitoreo de pacientes. Después de una prostatectomía radical. Los valores basales postquirúrgicos deben estar en un rango no detectable; por otro lado los niveles en aumento después de la cirugía implican una recurrencia de la enfermedad al menos 6 meses después de otra manifestación clínica.

Capítulo II.

2.1 Justificación

Uno de las metas del Fundador de nuestro Instituto fue conocer el impacto de la Nutrición en la Salud del pueblo mexicano.

En el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán se cuenta con una rica fuente de información de una población hospitalaria. No se han descrito aún los factores de riesgo para desarrollar CaP en nuestra población hospitalaria.

Los datos obtenidos por este medio pueden reflejar los factores de riesgo que podríamos observar aleatoriamente en la población mexicana, siempre y cuando tomemos en cuenta los sesgos correspondientes y las semejanzas entre ambas poblaciones. El estudio de casos y controles propuesto aquí es una sencilla, informativa y relativamente confiable manera de estimar la frecuencia de exposición a factores de riesgo previamente descritos en la literatura mundial y una manera de identificar nuevos factores de riesgo. Nuestro estudio utilizará los

esfuerzos recursos previamente empleados al estudiar los datos tales como; los valores séricos de colesterol y triglicéridos.

Dadas las implicaciones del CaP en la salud y debido a que muchas evidencias demuestran la asociación entre factores modificables tales como ; la dieta y el estado nutricional con un mayor riesgo a desarrollar la enfermedad.

Casi el 100% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas y hasta hoy no se ha obtenido evidencia convincente de que el antecedente de sobrepeso se asocie con un riesgo incrementado para desarrollar CaP.

es importante identificar los factores de riesgo asociados con CaP.

El objetivo final una vez que se identifiquen exposiciones riesgosas redundará en nuestros pacientes y se consolidará al disminuir la exposición a los factores de riesgo identificados para lograr algún grado de prevención para el desarrollo del CaP.

Capítulo III.

3.0 Objetivos

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la prevalencia de historia exposición positiva a tres factores de riesgo; sobrepeso, triglicéridos y colesterol total en el grupo de pacientes con evidencia histológica de cáncer de próstata y compararlo con los sujetos con evidencia histológica de hiperplasia.

3.2 OBJETIVO ESPECIFICO

- 1.- Comparar la prevalencia de exposición positiva a elevadas cifras de colesterol , triglicéridos séricos e historia positiva de sobrepeso en un grupo de sujetos con evidencia histológica de cáncer de prostata *versus* un grupo control con evidencia histológica de ausencia de adenocarcinoma.
- 2.- Identificar factores de riesgo asociados a CaP en nuestros pacientes.

Capítulo IV.

4.0 HIPÓTESIS

4.1 HIPÓTESIS GENERAL

La prevalencia de la historia positiva de sobrepeso esta relacionada con la evidencia histológica de adenocarcinoma de próstata.

4.2 HIPÓTESIS SECUNDARIA

El grado de la historia de obesidad se relaciona directamente con un mayor Gleason en el tejido prostático parafinado y se asocia con una etapa clínica mas avanzada del CaP al momento del diagnóstico histológico.

Capítulo V.

5.1 Material y métodos

5.11 Definición del diseño.

Estudio de casos y controles no pareado, con propósito descriptivo, recolección de datos retrolectiva, agente tipo maniobra, seguimiento longitudinal, colección de datos de fuente secundaria. y direccionalidad retrolectiva. Para buscar la frecuencia relativa de exposición a un factor de riesgo en dos poblaciones hospitalarias y compararlas.

Se estudiaron consecutivamente todos los casos que de 1993 a 1997 se habían registrado como CaP según un registro computarizado de enfermedades en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Los sujetos de estudio casos y controles fueron seleccionados con la fecha en la fecha de diagnóstico histológico prostático mas/ menos seis meses como un intento por

controlar variaciones en los criterios de los observadores.

Un sólo encuestador clínico registró dos o mas de los siguientes valores de laboratorio: colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL . Todos tomados ala fecha del diagnóstico mas/ menos seis meses. La frecuencia de ingestión de un alimento rico en colesterol, así como la antropometría e historia de sobrepeso fueron buscados dirigidamente por un solo nutriólogo clínico. Todas las estimaciones antropométricas se basaron en la fórmula para población mexicana de Vargas-Casillas.

Se registró en los casos y controles los diagnósticos el diagnóstico de enfermedad cardiaca isquémica e hipertensión dados por los médicos tratantes; así como la historia personal de vasectomía y sobrepeso, historia familiar de cáncer de próstata, y en los controles la historia familiar de Hiperplasia

Prostática (HP). Las variables histopatológicas que se registraron fueron en los casos; el Gleason, valores de la suma de Gleason, estadio, y presencia o no de prostatitis.

5.2 Sujetos elegibles: La población de estudio fueron: 1.- Todos los casos consecutivos entre de enero de 1993 a enero de 1998 correspondientes a tejido prostático obtenido por cualquier método (biopsia transrectal, biopsia transperineal, resección transuretral, prostatectomía suprapúbica transvesical, prostatectomía retropúbica) .2.- Pertenecientes a sujetos masculinos. 3.- Que contaban con diagnóstico histopatológico de *novo* de Adenocarcinoma o hiperplasia nodular de próstata 4.- Que contaron con registro en el Instituto. 5.- En cualquier estadio clínico-patológico.

5.3 Definición de la enfermedad . Se

clasificó como portador de Adenocarcinoma de próstata e hiperplasia a todo aquel espécimen de tejido prostático sujeto en quien el análisis histopatológico demostró cualquiera de los siguientes criterios: 1.- Con cambios morfológicos característicos si fueron determinados por el patólogo de referencia 2.- Si se le estableció tal diagnóstico histopatológico por el patólogo experimentado y el patólogo de referencia.

El espectro patológico de los hallazgos histológicos se estableció desde hiperplasia prostática benigna (HPB) hasta adenocarcinomas poco diferenciados.

En cambio, el espectro clínico varió desde carcinoma localizado a próstata hasta carcinoma metastásico. Por lo tanto, el grupo con cáncer se dividió de acuerdo al espectro clínico en estadios locales y avanzados de la enfermedad según la clasificación de Withmore (apéndice 1).

5.4 Criterios de inclusión ;

Se aplicaron los criterios siguientes para los

Casos:

1. Sujetos masculinos de cualquier edad.
2. Con registro en el INNSZ.
3. Que contaron con material parafinado de tejido prostático.
4. Con diagnóstico histopatológico de Adenocarcinoma de próstata de *novo* en el tejido parafinado analizado.
5. Cuando el paciente tuvo dos biopsias en diferente fecha cada una y ambas positivas para adenocarcinoma de próstata se tomó tejido del primer bloque que se obtuvo durante el período del estudio de enero de 1993 a marzo de 1998.

- Controles:**
1. Sujetos masculinos de cualquier edad.
 2. Con registro en el INNSZ.
 3. Que contaron con material parafinado de tejido prostático.
 4. Con diagnóstico de Hiperplasia nodular de *novo* en tejido parafinado analizado.
 5. Sin historia de biopsias positivas para adenocarcinoma de próstata.

5.5 Criterios de exclusión:

Casos; sujetos que no contaron con determinaciones de colesterol sérico o descripción antropométrica.

Y los **Controles;** aquellos que no contaron con determinaciones de colesterol sérico o descripción antropométrica*.

*(Se transfirió al grupo de casos los sujetos cuyo diagnóstico histológico cambió en una biopsia consecutiva de enfermedad prostática benigna a adenocarcinoma en cualquier biopsia subsecuente; si y solamente si se realizó esta última dentro del período comprendido por estudio 1993-1997.)

Criterios de eliminación. Se aplicaron como sigue: **Casos;** se eliminaron del grupo casos a los sujetos cuyo diagnóstico inicial de adenocarcinoma se rectificó por el segundo patólogo que correspondió a cualquier otro diagnóstico excepto adenocarcinoma de próstata. De los **Controles** : se eliminaron los pacientes cuyo diagnóstico histológico inicialmente de hiperplasia nodular se

confirmó como adenocarcinoma por dos patólogos experimentados y en forma independiente y ciega. En esta situación el paciente ingresó al grupo de adenocarcinomas (control) si y sólo si el diagnóstico se establecía en el periodo comprendido por el estudio (Transferencia válida y necesariamente descrita para el análisis).

* Observaciones (Variables) Las variables determinadas en el *Estado basal* fueron:
a) Diagnóstico histopatológico *de novo* b) Grado de diferenciación de la neoplasia. c) Estadio clínico de la enfermedad según la clasificación de Withmore modificada por el Sloan Katterine Cancer Center (Apéndice 1).

INTERMEDIARIAS fueron: 1. Nivel de APE sérico (por Radioinmunoanálisis, ELISA, Hibritech). Este APE el último valor tomado en un periodo no mayor a los 6 meses anteriores al diagnóstico. 2.- Las comorbilidades de base principales presentes

al momento del diagnóstico (ejemplo la presencia de otra neoplasia).

Confusoras Edad al momento del diagnóstico histológico.

• Descripción de las maniobras

La principal maniobra que se buscó fue la historia de **sobrepeso**, además de **niveles séricos de colesterol**.

Esquema de muestreo: Los pacientes se identificaron en el momento en que se estableció el diagnóstico de rutina por el departamento de patología del instituto (acorde al los libros de registro). Se hizo revisión por semestres de los archivos de patología de enero de 1993 y hasta marzo de 1998 de los diagnósticos que según los archivos correspondieron con cualquier diagnóstico histológico de tejido prostático:

1. Al identificar un paciente con Adenocarcinoma de próstata: a) se anotó el número de registro patológico y clínico. b) Se solicitó los bloques de material parafinado c)

Capítulo VI.

6.1 Consideraciones éticas

6.12 Riesgos Dado que el estudio se realizó en forma retrospectiva y basándonos en los procedimientos de rutina para el manejo del tejido humano y en el material que con fines de diagnóstico o tratamiento se envió al departamento de patología. No implicó ningún riesgo adicional para el sujeto, los resultados del estudio son de utilidad universal al identificar factores de riesgo para el CaP y así lograr su prevención.

6.13 Consentimiento informado Dado que el paciente ya otorgó su consentimiento informado para la realización de el procedimiento diagnóstico y terapéutico con el que se obtuvo el material y siendo dicho evento ya pasado no se realizó otra hoja de consentimiento informado.

La confidencialidad de la información obtenida quedó sometida a las normas que rigen la investigación en humanos y no podrá ser utilizada fuera de dichas normas.

Capitulo VII.

7.1 Resultados

7.10 Representatividad de la Muestra

De 1993 a 1994 identificamos un total de 184 pacientes masculinos con diagnóstico histológico de cáncer de próstata en cualquier tipo de espécimen y que contaron con número de expediente en el INNSZ. Se eliminaron de la base inicial y sólo para efectos del análisis 52 casos y 20 controles por no llenar los criterios de inclusión durante la revisión de los expedientes. En el grupo de los casos, llenaron los criterios de inclusión 132 sujetos (CaP) y como controles 128 sujetos en los que se descartó CaP por medio de estudio histopatológico en cualquier espécimen. El 100% de estos sujetos presentó (HPB) como diagnóstico principal en la pieza histopatológica y se desartó por un patólogo experimentado la presencia de CaP.

7.11 Sujetos de estudio Como se describe en la (Tabla. 1) las patologías tales como DM

y Neoplasias tuvieron la misma frecuencia en ambos grupos, por lo que estas no explican el cambio en el peso corporal observado a lo largo del tiempo.

El grupo con hiperplasia prostática tuvo un sobrepeso (con respecto al ideal) de 17 kilogramos.

Tabla No. 1

CO-MORBILIDADES NO RELACIONADAS

	HPB %	CaP %
• NINGUNA	42.5	57.5
• DIABETES	48.8	51.2
• HIPERTENSION	59.4	40.6
• NEOPLASIA	42.9	57.1
• HIPERLIPIDEMI	80.0	20.0
• EPOC	60.0	40.0
• FALLA RENAL	58.3	41.7
• CARDIOPATIA	31.3	68.7

7.12 Antropometria El peso máximo de los pacientes con evidencia histológica de CaP. fue significativamente mayor cuando se comparó con el peso máximo de los pacientes sin evidencia histológica de CaP (Tabla. 2). Como se puede notar en la

misma; la talla, peso ideal y el peso corporal registrados al momento de la Admisión al hospital fue semejante en ambos grupos de estudio por lo que las diferencias en el peso máximo son atribuibles solamente al sobrepeso por grupos.

Tabla No 2.

CONDICIONES NUTRICIONALES / ANTROPOMÉTRICAS

	HPB	128
	Media	DV
Edad	68	(.08)
Talla	1.65	(.08)
Peso Ideal	59.02	(4.9)
Peso Máximo	73.29	(11.4)
Peso a la Admisión	68.70	(11.8)
I.M.C. (Máximo)	26.91	(4.04)
I.M.C. (Admisión)	25.21	(4.14)

	CaP	130	
	Media	DS	Valor P
	71.3	(0.7)	0.001
	1065	(0.07)	0.79
	59.13	(4.6)	0.85
	76.33	(13.2)	0.05
	67.33	(11.9)	0.48
	27.90	(4.68)	0.07
	24.77	(3.98)	0.40

El grupo con hiperplasia prostática tuvo un sobrepeso (con respecto al ideal) de 17 kilogramos (Tabla. 3) lo que significa casi un

30 % con respecto al peso ideal ajustado por edad.

Tabla No 3.

PORCENTAJE DE SOBREPESO

Sobrepeso en Kg		% de Sobrepeso	
HPB	14.2684		24.1736
CaP	17.1962		29.0798

Tabla No 4.

INDICE DE QUETELET

ESTIMACIÓN	%
Muy Bajo Peso	< 18.5
Peso Bajo	18.6 - 20.0
Normal	20.1 - 25.0
Sobrepeso	25.1 - 30.0
Posible Sobrepeso	> 30.1

Gorow JS, Webster J. Quetelet's Index (W/H²) as a Mesasure of Fatness. Int J Obes, 1985;9:147-53

7.13 Valores de laboratorio (Tabla. 5).

Resulta más que evidente que el Antígeno

Prostático Especifico es menor en el grupo

sin CaP.

Tabla No. 5

VALORES DE LABORATORIO

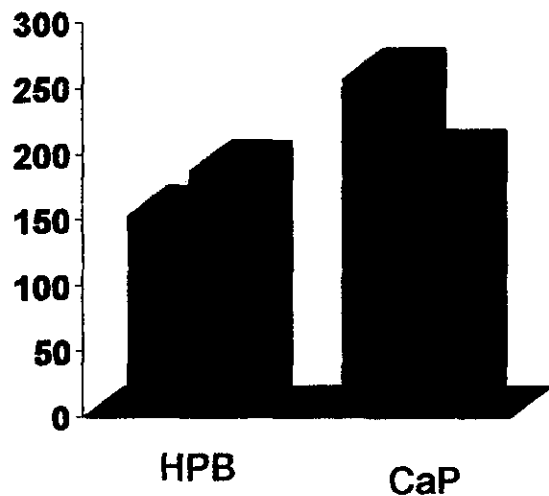
	HPB		CaP		
	Media	DS	Media	DS	Valor P
Colesterol	188.5	44.5	196.5	46.7	.17
Triglicéridos	129.4	59.88	146.71	103.0	.15
H D L	41.4	12.2	42.78	20.0	.64
L D L	129.2	44.5	135.0	68.7	.53
A P E ng/ml	11.03	18.8	52.40	68.7	.000

7.14 Alimentación La ingesta de un alimento rico en colesterol fue mayor en el grupo CaP (datos no mostrados), los niveles de colesterol sérico, ni los triglicéridos

tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Gráfica No. 1

Colesterol y Dieta por Grupos



Ingesta Diaria de Huevo

	HPB	CaP
Media	0.42	0.71
St. Dv.	0.62	0.81
No.	126	110

$p = 0.002$

- Colesterol
- Ingesta Diaria de Huevo

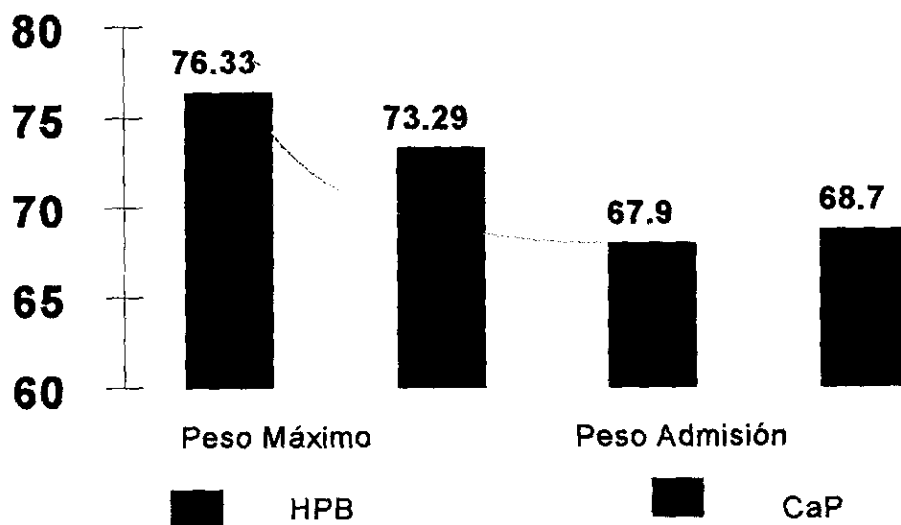
Capitulo VIII.

8.1 Discusión

8.11 Diseño; En nuestro estudio de casos y controles existen desde luego las mismas limitantes que en otros estudios con éste diseño. Es importante considerar que existe un sesgo de recuerdo implícito en las mediciones hechas en forma secundaria. Por ejemplo al interrogar al paciente respecto a su peso máximo en la vida los pacientes con CaP pueden sobre estimar dicha cifra dado que algunos de ellos tienen muy presente que han perdido peso en relación al padecimiento actual.

Sujetos de estudio estudiamos una población hospitalaria y su representatividad puede ser dudosa. Las patologías tales como DM y Neoplasias tuvieron la misma prevalencia en ambos grupos, lo cual sugiere que las patologías de base no explican por si solas el cambio en el peso corporal de los sujetos con CaP (curva en amarillo) observado a lo largo del tiempo de seguimiento del estudio (Md 2.05 años \pm 0.8años) para ambos grupos.

Gráfica



Sobrepeso El observar un mayor peso al momento del ingreso en el grupo con HPB era lo esperable dadas sus condiciones generales de salud y la patología neoplásica del grupo con CaP.

No sabemos a que se debe el mayor sobrepeso observado en el grupo con CaP comparado con el grupo con hiperplasia prostática. Como discutimos previamente esto puede solamente reflejar un cierto sesgo de recuerdo condicionado por la emaciación de los sujetos con la neoplasia. Tampoco sabemos la duración de la exposición al sobrepeso en cada uno de los sujetos aunque creemos que este factor de riesgo permanece constante por algunos años en la mayoría de los sujetos.

La magnitud del sobrepeso si es importante en el grupo con CaP ya que utilizando los indicadores de obesidad más importantes dicho sobrepeso se acerca a lo definido como obesidad(41).

En la mayoría de los estudios referidos del sobrepeso como factor de riesgo para CaP (64) no se consideran las características de dicho sobrepeso, es decir no se hacen estudios de composición corporal. Nuestro estudio carece de dicho análisis y debemos considerar que no tiene el mismo efecto riesgoso un sobrepeso a expensas de masa magra que el sobrepeso a base de grasa corporal. El presente estudio solo muestra una significativa diferencia en el peso máximo entre ambos grupos de estudio. El sobrepeso del grupo con CaP (con respecto al ideal) fue de 17 kilogramos , mucho mayor que el observado en el grupo sin CaP.

8.13 Valores de laboratorio

Por el conocido valor predictivo positivo del APE nuestros resultados son consistentes . El Antígeno Prostático Especifico fue significativamente menor en el grupo sin CaP. Así en los modelos de regresión demostramos que un APE por arriba de 20 es un factor de riesgo para CaP. Este resultado

no es de interés para el estudio y funciona solo como un confusor.

con significancia clínica y epidemiológica el desarrollo del CaP.

8.14 Alimentación La ingesta de un alimento rico en colesterol fue mayor en el grupo CaP (datos no mostrados), los niveles de colesterol sérico, ni los triglicéridos tuvieron diferencias estadísticamente significativas

8.15 Factores de Riesgo Si bien el análisis de regresión logística con modelo univariado directo y stepwise sugiere que con cada aumento de 10.2 kilogramos por arriba del peso ideal, el riesgo para desarrollar CaP se incrementa 1.2 veces. En nuestro estudio no conocemos la duración de la exposición al mencionado factor de riesgo , no podemos hacer otras conjeturas con ese antecedente.

Nuestro estudio muestra el valor que tiene el sobrepeso (medido aquí como peso máximo) para predecir el riesgo de CaP. Así en el análisis multivariado el peso máximo predice

Capítulo IX.

9.1 Conclusiones

9.11 Conclusiones del objetivo 3.2 Las asociaciones encontradas en nuestro estudio indican claramente que un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CaP es la **historia** de sobrepeso (un índice de *Quetelete* cercano al 30 % de sobrepeso) calculado a partir del peso máximo en un momento dado de la vida con respecto al peso ideal para su edad , raza y sexo un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de próstata ($p=.0009$, RM 1.05).

En nuestro estudio este factor de riesgo resulta más importante que el sobrepeso actual , es decir un sobrepeso calculado a partir del peso del sujeto al ingreso con respecto al peso ideal para su edad , raza y sexo. En el análisis de regresión logística modelo multivariado no

obtuvimos ninguna otra variable antropométrica asociada como factor de riesgo y eso señala fuertemente al sobrepeso en algún momento dado de la edad adulta. Con el diseño de nuestro estudio no podemos concluir nada respecto al efecto del tiempo de exposición al sobrepeso, lo cual será motivo de otro estudio.

9.12 Conclusiones del objetivo específico 3.2; En nuestros estudio no se identificó asociación entre el grado de invasión de la neoplasia (medida como estadio Gleason y suma Gleason) con el riesgo de tener CaP.

9.13 Conclusiones secundarias;

Nuestro estudio no demuestra asociación alguna entre los valores séricos de triglicéridos con el riesgo de CaP. A éste respecto tiene una gran limitante; los valores se midieron en un sólo punto de tiempo.

Los valores de colesterol total 20g por arriba del punto de cohorte se asocian con un riesgo elevado para presentar CaP.

Una vez ajustado por confusores la ingesta de huevo no tiene valor como factor de riesgo para CaP.

APENDICE 1

CLASIFICACION DEL ESTADIO CLINICO DEL CANCER DE PROSTATA SEGUN WHITMORE¹

- A:** Carcinoma no detectado clínicamente y encontrado como hallazgo durante una prostatectomía.
- A1:** Lesiones en menos del 5% del material revisado en patología y como una suma de Gleason menor de 7.
- A2:** Lesión en más del 5% del material estudiado, o bien etapas A1 con suma de Gleason mayor a 7.
- B:** Carcinomas localizados en próstata y detectados clínicamente.
- B1:** Nódulo no mayor de 1.5 cm. confinado a un lóbulo y rodeado de tejido sano.
- B2:** Tumor que involucra todo un lóbulo o más, pero intraprostático.
- C:** Tumor con extensión más allá de la cápsula prostática o bien invasión de vesículas seminales.
- C1:** Tumor menor de 6 cm. que penetra a través de la cápsula o a las vesículas seminales.
- C2:** Tumor mayor de 6 cm. que puede estar fijo a la pelvis o con invasión a la base de la vejiga, ureteros o pared rectal.
- D1:** Metástasis a ganglio pélvicos.
- D2:** Metástasis a ganglio extrapélvicos o a distancia.

¹ Aarón Torres G., Alejandro R. Uribe, Narciso Hernández T., Manual para el tratamiento del cáncer Urogenital.

APENDICE 2

CLASIFICACION DE LOS ESTADOS CLINICOS DEL CANCER DE PROSTATA SEGUN EL CENTRO DE COORDINACION DE SISTEMAS DE ORGANOS.

• TUMOR PRIMARIO

TX	Relaciones anatómicas indefinibles.
TA	Cáncer irreconocible al tacto.
TA1	≤ 5% de total de la pieza quirúrgica y de menor a medio grado.
TA2	> 5% de la pieza quirúrgica de cualquier grado, o > 5% de la pieza quirúrgica con cualquier grado alto.
TAX	TA, pero no A1 ó A2.
TAX-TRUS	Detectado por ultrasonido, confirmado por biopsia.
TAX-PSA	Detectado por APE, confirmado por biopsia.
TAX-Asym	Detectado por Tacto Rectal como una próstata normal al tacto pero próstata asimétrica.
TB	Cáncer palpable al tacto, órgano confinado.
TB1	≤ ½ de un lóbulo, sin importar su localización.
TB2	> ½ de un lóbulo pero no > a un lóbulo.
TB3	> a un lóbulo o cáncer palpable bilateralmente.
TBX	Palpable, cáncer órgano confinado.
TBX-asym	Anormalmente firme (no nodular)
TBX-sym	Anormalmente firme (no nodular)

APENDICE 2

TBC	Cáncer palpable extendido más allá de la cápsula prostática.
TC1	Extensión más allá del margen unilateral (puede incluir vesícula seminal).
TC2	Extensión bilateral (puede incluir vesícula seminal).
TC3	Extensión en la vejiga, recto, músculos elevadores o las paredes de la zona pélvica.

• ESTADO DE LOS GANGLIOS LINFATICOS

NO (C y/o H)	Metástasis de ganglios linfáticos no regional, clínicamente y/o histológicamente (H).
N1 (H)	Metástasis de ganglios linfáticos regionales al microscopio, histológicamente <i>provado</i> .
N2 (C y/o H)	Metástasis de ganglios linfáticos regionales crecidos.
N3 (C y/o H)	Metástasis de ganglios linfáticos extraregionales.
NX	Requisitos mínimos no han sido mencionados.

• METASTASIS DISTANTE (M)

M0	No hay evidencia de metástasis.
M1	Solamente elevación de la fosfatasa ácida (3 elevaciones consecutivas).
M2 (V y/o B)	Metástasis Visceral (V) y/o Huesos (B).
MX	Requisitos mínimos no han sido mencionados.

BIBLIOGRAFIA

1. Aarón Torres G., Alejandro R. Uribe, Narciso Hernández T., Manual para el tratamiento del cáncer Urogenital. 52:2035s-2039s.
2. Abraham S., Carroll, Najjar MF., Overweight and obese adult in the United States. Vitak and Health Statistics. DHHS Publication (PHS) 83-1680.
3. Albanés D. Energy Balance, Body Size and Cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*; 10: 283-89, 1990.
4. Baraiti Y., Meyer F., Fradet Y., Moore L., Dietary fat and advanced prostate cancer. *J Urol.*; 1998;159:1271-1275.
5. Barnes S., Peterson G., Grubbs C. Setchell K. Potential role of dietary isoflavones in the prevention of Cancer. Diet and Cancer: Markers, Prevention, and Treatment. Edited by M.M. Jacobs, Plenum Press, New York, 1994, page. 135-147.
6. Birt D., Kris E., Choe M., Pelling J. Dietary energy and fat effects on tumour promotion. *Cancer Res.* 1992; (suppl);
7. Bitterman W., Farhadian H., Abu Samra Ch., Lerner D., et al. Environmental and nutritional factors significantly associated with Cancer of Urinary Tract among different ethnic groups. *Urol. Clin. North Am.*; 18 (3): 501-508.
8. Braddon FEM., Rodgers B., Wadsworth ME., Onset of Obesity in a 36 years old birth cohort study. *Br. Med. J.*, 1986;293:299-303.
9. Byres T., Guerrero N. Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in Cancer prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995;62 (suppl):1388s-1392s.
10. Clifford C., Kramer B. Diet risk and therapy for Cancer. *Med. Clin. North Am.* 1993; 77(4):725-744.
11. Coughlin S., Neaton J., Sengupta A. Cigarette smoking as a Predictor of death from Prostate Cancer in 348,874 men screened for multiple risk factor

- intervention trial. *Am. J. Epidemiol.* 1996; 143(10):1002-1006.
12. Fair W., Fleshner N., Heston W. Cancer of the Prostate: a nutritional disease? *Urology.* 1997;50 (6):840-847.
13. Figueroa-Granados Victor, López P., Rosado J., Gabilondo F. Colesterol total, y triglicéridos como factores de riesgo para cáncer de próstata. *Revista Mexicana de Urología,* 1997; 57(3): 102-104.
14. Flagg E., Coates R., Greenberg R. Epidemiologic studies of antioxidants and Cancer in Humans. *J. Am. Collage. Nutr.* 1995; 14(5): 419-427.
15. Friedman Mark, Fuel partitioning and food intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 67 (suppl): 513s-518s.
16. Garrow JS., Webster J. Quetelet's Index (W/H^2) as a measure of fatness. *Int. J. Obes,* 1985; 9:147-53.
17. Getzenberg R., Light B., Lapco P., Konety B., et al. Vitamin D inhibition of prostate adenocarcinoma growth and metastasis in the dunning rat prostate model system. *Urology.* 1997; 50:999-1006.
18. Giltes R., Mccullogh D. Occult Carcinoma of the prostate: an oversight of immune surveillance-Aworking hypothesis. *J Urol;* 1974; 112:241-244.
19. Grandy Scott, Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am. J. Clin. Nutr.,* 1998; 67 (suppl):563s-572s.
20. Hanks G., Scordio P., Does screening for Prostate cancer make sense? *Sci. Am.* 1996.
21. Hanno Philip, Wein Alan, Clinical Manual of Urology, Edit. Mc Graw Hill, Second Edition, 1994.
22. Hayes Richard. Are dietary fat and vasectomy risk factors for Prostate Cancer? *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87(9): 629-631.
23. Herrera Emilio, Bioquímica, Edit. Nueva Editorial Interamericana, 1a edición, 1986, páginas 493-522
24. Hietanen E., Bartsch, J., Béréziat, A.M., Caus, S., et al. Diet and oxidatives stress

- in breast, colon and prostate cancer patients: a case-control study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1994; 48: 575-586.
25. Hsing A., McLaughlin J., Schuman L., Bjelke E., et al. Diet, tobacco use and fatal Prostate Cancer: Results from Lutheran brotherhood cohort study. *Cancer Res.* 1990; 50: 6836-6840.
26. Hsing A., Comstock W., Abbey H., Polk F. Serologic precursors of Cancer. Retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990;82:941-946.
27. Jensen Micheal, Diet effects on fatty acid metabolism in lean and obese humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998; 67 (suppl):531s-534s.
28. Jong F., Oishi K., Hayes R. Bogdanwicz J., et al. Peripheral hormone levels in controls and patients with prostatic Cancer or benign Prostatic Hyperplasia: results from Dutch-Japanese case-control study. *Cancer Res.* 1991; 51: 3445-3450.
29. Kennedy A. The evidence for soybean products as Cancer preventive agents. *J. Nutr.* 1995; 125:733s-743s.
30. Kolonel L., Hankin J., Yoshizawa C. Vitamin A and Prostate Cancer in elderly men: enhancement of risk. *Cancer Res.* 1987; 47: 2882-2985.
31. Lapidus L., Bengtsson S., Reginal obesity as hazard in women a prospective study. *Acta Med. Scan.*, 1987; 723 (suppl): 53-59
32. Lodish H., Baltimore D., Berck A., Zipusky L., Matsudaira P., Darnell J. *Molecular Cell Biology*, 3a edición, Edit. Scientific American Books, 1995.
33. Miller, A.B., Diet and Cancer A review., *Reviews in Oncology*, 1990; 4: 87-95.
34. Mills P., Beeson L., Phillips R., Fraser G. Cohort study of diet, lifestyle, and Prostate Cancer in adventis men. *Cancer.* 1989; 64:598-604.
35. Morton MS., Griffiths K., Blacklock N., The preventve role of diet in prostatic disease. *B. J. Urol.*, 1996;77:481-483.

36. Morton Ronald. Racial differences in adenocarcinoma of the Prostate in North American men. *Urology*. 1994; 44(%):637-645.
37. Mousavi Y., Adlercreutz. Genistein is an effective stimulator of sex hormone-binding globulin production in hepatocarcinoma human liver cancer cells and suppress proliferation of these cells in culture. *Steroids*. 1993; 58:301-304.
38. Negri E., Vecchia C., Franceschi S., D'Avanzo B., Parazzini F., Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int. J. Cancer* 1994; 48: 3505-354.
39. Pienta K., Esper P., Risk Factors for Prostate Cancer. *Abb. Inter. Med*: 1993; 118(10): 793-803.
40. Pusateri D., Roth W., Ross J., Schultz Th. Dietary and hormonal evaluation of men at different risks for prostate cancer: plasma and faecal hormone-nutrient interrelationships. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 51: 371-377.
41. Quetelet LA., Antropemtrie ou mesure des differents facultés de l'homme. Comentado en: Casanueva E., Lambert A. Quetelet (1796-1874). Cuadernos de Nutrición. 1992;15)2):42-45.
42. Reichaman M., Hayes R., Ziegler R., Schatzkin A. et al. Serum vitamin A and subsequent development of Prostate Cancer in the first national Health and Nutrition Examination survey epidemiologic. *Cancer Res.* 1990; 50: 2311-2315.
43. Rosado J., López P., López G., Madrigal H., Huerta Z. Consumption of dietary fiber in rural Mexico. *Ecol. Food Nutr.* 1995; 34: 129-136.
44. Rose David P. Effects of dietary acids on breast and Prostate Cancer: evidence from in vitro experiments and animal studies. *A. J. Clin. Nutr.* 1997; 66(suppl):1513s-1522s.
45. Rose David P. Dietary acids and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 66 (suppl): 998s-1003.

46. Ross R., Henderson B., Do diet and androgens alter Prostate Cancer risk via a common etiologic pathway? *J. Natl. Cancer Inst.* 1994;86(1) 252-254.
47. Serra-Majem L., Vecchia C., Ribas L., Proeto F., et al. Changes in diet and mortality from selected cancers in southern Mediterranean countries, 1960-1989. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1993; 47 (suppl 1):25s-34s.
48. Slattery M., Schumacher MC., West D., Robinson L., Frech T. Food consumption trends between adolescent and adult years and subsequent risk of prostate cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 52: 752-757.
49. Slawin K., Kadmon D., Park S., Scardino P. et al. Dietary fenretinide, a synthetic retinoid, decreases the tumour incidence and the tumour mass of ras+myc-induced carcinomas in the mouse prostate reconstitution model system. *Cancer Res.* 1993; 53:4461-4465.
50. Smith A., Walter K. Serum beta-carotene in persons with cancer and their immediate families. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 133:661-671.
51. Sshlesselman James., Case-Control Studies. Design, Conduct, Analysis. Oxford University Press, 1982.
52. Statland Bernard E., Nutrition and Cancer. *Clin Chem* 1992; 38(8): 1587-1594.
53. Tayek J., Heber D., Byerley L., et al. Nutritional and metabolic effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for Prostate Cancer. *Metabolism*, 1990; 39(12): 1314-1319.
54. Van Poppel G., Golgbohm A., Epidemiologic evidence for B-carotene and Cancer prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 62(suppl): 1393s-1402s.
55. Wang Y., Coor J., Thaler H., Tao Y., et al. Decreased growth of established human Prostate LNCaP tumours in Nude Mice Fed a Low Fat Diet. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87(19):1456-1462.

56. Weisburger J., Wyder E. Dietary fat intake and Cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1991; 5(1): 7-23.
57. Weisburger J., Carcinogenesis in our food and Cancer prevention. Nutritional and Toxicological Consequences of Food Processing, Edit. M. Friedman, Plenum Press, New York, 1991, page. 137-151.
58. West D., York B., Dietary fat, genetic predisposition, and obesity: lessons from animal models. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998; 67 (suppl):503s-512s.
59. Whittemore A., Kolonel L., Wu A., John E., et al. Prostate Cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 87 (9): 652-561.
60. Wilkens L., Hamkin J., Yoshizawa C., Kolonel L., Lee J. Comparison of long term dietary recall between cancer cases and noncases. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 136 (7):825-834.
61. Willet Walter. Specific fatty acids and risk of breast and Prostate Cancer: dairy intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 66 (suppl):1557s-1563s.
62. Willet Walter, Is dietary fat a major determinant of body fat?, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998; 67 (suppl):556s-567s.
63. Wingrove Caret. Química Orgánica, Edit. Harla, 5a edición, 1990, páginas 1245-1253.
64. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research . Food. Nutrition and the prevention of Cancer: a global perspective. 1997.
65. Wyder E. Prostate Cancer-Nutrition adjunct therapy. *J. Oncol.* 1996;156:1363-1365.
66. Zhou Jin_Rong, Blackburn George L. Bridging animal and human studies: what are the missing segments in dietary fat and Prostate Cancer? *Am. J. Clin Nutr.* 1997; 66 (suppl):1572s-1780s.