

2. Συσχέτιση του Καρκίνου του Προστάτη με την Παχυσαρκία και τη Στεφανιαία Νόσο

Κ. Σταματίου¹, Γ. Ντιλένια², Ν Γαλαριώτης¹, Ν Πιέρρης¹, Α. Ζίζη³.

1 Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Ουρολογική κλινική.

2 Ιατροδικαστική Υπηρεσία Αθηνών.

3. Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Εργαστήριο παθολογικής ανατομίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο: Ενώ η αιτιολογική συνάφεια της στεφανιαίας νόσου με τη διατροφή και την παχυσαρκία έχουν αποδειχτεί και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που συνδέουν τον καρκίνο του προστάτη με τις διατροφικές συνήθειες, δεν έχει διερευνηθεί η συσχέτιση του καρκίνου του προστάτη με τη στεφανιαία νόσο και την παχυσαρκία. Ο σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της παχυσαρκίας, της στεφανιαίας νόσου και του καρκίνου του προστάτη σε νεκροτομικό υλικό. Υλικό και μέθοδος: Το υλικό της μελέτης αποτελείται από 116 άτομα ανδρικού φύλου ηλικίας μεταξύ 55 και 98 ετών που απεβίωσαν από διάφορα αίτια. Σε καθένα από τα 116 άτομα μετρήθηκε η διάμετρος της μέσης και του ισχίου πριν τη διενέργεια της νεκροτομής. Το αρχικό τμήμα της αορτής, της δεξιάς και της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και η περιφερική ζώνη του προστάτη αδένα παρασκευάστηκαν και υποβλήθηκαν σε παθολογοανατομική εξέταση. Αποτελέσματα: Το 71.8% των ανδρών που εξετάστηκαν είχαν παθολογοανατομικά ευρήματα συμβατά με προχωρημένη στεφανιαία νόσο. Είκοσι από τα 116 άτομα που εξετάστηκαν είχαν ιστολογικό καρκίνο του προστάτη. Δώδεκα από αυτά απεβίωσαν από καρδιαγγειακά νοσήματα ενώ 16 είχαν σοβαρή στεφανιαία νόσο. Η σχέση μεταξύ της βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου και της παρουσίας ιστολογικού καρκίνου του προστάτη βρέθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0.02$). Αντίθετα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ δείκτη μέσης-ισχίου και της παρουσίας ιστολογικού καρκίνου του προστάτη ($p>0.05$). Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών και ο ιστολογικός καρκίνος του προστάτη θα μπορούσαν να συσχετιστούν, εντούτοις λόγω του σχετικά μικρού δείγματος, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να επιβεβαιωθεί η σχέση αυτή.

Λέξεις ευρητηριασμού: ιστολογικός καρκίνος του προστάτη, παχυσαρκία, στεφανιαία νόσος, δείκτης μέσης-ισχίου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ενώ η αιτιολογική συνάφεια της στεφανιαίας νόσου με τη διατροφή και την παχυσαρκία έχουν αποδειχτεί και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που συνδέουν τον καρκίνο του προστάτη με τις διατροφικές συνήθειες, δεν έχει διερευνηθεί η συσχέτιση του καρκίνου του προστάτη με τη στεφανιαία νόσο και την παχυσαρκία, μολονότι, από δεκαετίας ορισμένοι ερευνητές έχουν προτείνει την ύπαρξη κάποιας σχέσης μεταξύ τους [1]. Με δεδομένο ότι τόσο η στεφανιαία νόσος όσο και ο καρκίνος του προστάτη είναι από τα πιο συχνά νοσήματα στον -ηλικιωμένο κυρίως- ανδρικό πληθυσμό και αποτελούν κοινά αίτια θανάτου στους άνδρες των μεγαλύτερων ηλικιακών ομάδων [2], η συσχέτισή τους είναι δυσχερής. Για το λόγο αυτό η διερεύνηση της συνύπαρξής τους σε νεκροτομικό υλικό μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες. Ο σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της

συσχέτισης μεταξύ της παχυσαρκίας, της στεφανιαίας νόσου και του καρκίνου του προστάτη σε νεκροτομικό υλικό.

Υλικό και μέθοδος

Το υλικό της μελέτης αποτελείται από 116 άτομα ανδρικού φύλου, ηλικίας μεταξύ 55 και 98 ετών οι οποίοι απεβίωσαν την περίοδο μεταξύ Αυγούστου 2008 και Ιανουαρίου 2011 που απεβίωσαν από διάφορα αίτια. Σε καθένα από τα 116 άτομα μετρήθηκε η διάμετρος της μέσης και του ισχίου πριν τη διενέργεια της νεκροτομής. Στη συνέχεια, εξαιρέθηκαν και παρασκευάστηκαν το αρχικό τμήμα της αορτής (30 mm), της δεξιάς και της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (30 mm) καθώς και ο προστάτης αδένας ο οποίος ζυγίστηκε και μετρήθηκε στις 3 διαστάσεις του. Τα παρασκευάσματα των αγγείων και η περιφερική ζώνη του προστάτη αδένου μονιμοποιήθηκαν,

ετάμησαν σε διαστήματα 4 χιλιοστών και υποβλήθηκαν σε παθολογοανατομική εξέταση. Η ιστολογική διαφοροποίηση του ιστολογικού καρκίνου του προστάτη βασίστηκε στην ταξινόμηση της WHO [3]. Οι αθηρωματικές βλάβες ταξινομήθηκαν ιστολογικά σε ήπιες-μέτριες (τύποι I, II, III) και προχωρημένες (τύποι IV, V, VI) [4]. Με όριο το 1, ανάλογα με την σχέση περιμέτρου μέσης-ισχίων τα άτομα της μελέτης χωρίστηκαν σε δυο ομάδες (παχύσαρκοι και μη παχύσαρκοι).

Αποτελέσματα

Εξήντα εννέα από τα 116 περιστατικά βρέθηκαν με παθολογοανατομικά ευρήματα ενδεικτικά προχωρημένης αθηρωμάτωσης (αλλοιώσεις τύπου IV, V, VI). Καρκίνος του προστάτη διαγνώστηκε σε 20 δείγματα. Η συχνότητα των αθηρωματικών βλαβών και του καρκίνου του προστάτη έτεινε αυξανόμενη με την αύξηση της ηλικίας και μάλιστα η μεγαλύτερη παρατηρήθηκε στους άνδρες της 8ης και 9ης δεκαετίας (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Σχέσεις ηλικίας καρκίνου του προστάτη και αθηρωμάτωσης

Ηλικιακή ομάδα	Αριθμός δειγμάτων	Καρκίνος προστάτη	Βαριά αθηρωμάτωση
>85	34	8	31
75-84	32	6	23
65-74	32	3	10
55-64	18	3	5

Από τους 20 όγκους οι 13 αφορούσαν όγκους που κατελάμβαναν λιγότερο από το 5% του συνολικού όγκου του αδένου και θα κατατάσσονταν στο στάδιο T1a εάν διαγιγνώσκονταν κατά τη διάρκεια της ζωής (λανθάνων καρκίνος). Σε ένα περιστατικό ο καρκίνος του προστάτη καταλάμβανε όλο τον αδένου και έδειχνε να διηθεί τα γειτονικά όργανα. Οι περισσότεροι από τους καρκίνους του προστάτη (80%), ήταν καλής (Gleason score 2-4) και ενδιάμεσης διαφοροποίησης (Gleason score 5-7) και μόλις 4 (20%) ήταν αδιαφοροποίητοι (Gleason score 8-10). Σε δώδεκα από τους 20 άνδρες με καρκίνο του προστάτη το αίτιο θανάτου ήταν η καρδιακή ανακοπή σε έδαφος προφανούς πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Δεκαέξι από τους 20 άνδρες με καρκίνο του προστάτη είχαν μακροσκοπικά στοιχεία στεφανιαίας νόσου, εύρημα που επιβεβαιώθηκε στην παθολογοανατομική εξέταση. Αν και τα περισσότερα παρασκευάσματα αγγείων έφεραν αθηρωματικές αλλοιώσεις, η αναλογία των αθηρωματικών αλλοιώσεων τύπου IV-VI βρέθηκε να είναι μεγαλύτερη στους άνδρες με καρκίνο του προστάτη συγκρινόμενη με εκείνη των ανδρών χωρίς καρκίνο του προστάτη (πίνακας 2). Η παρουσία καρκίνου του προστάτη και ο τύπος των συνυπαρχουσών αθηρωματικών βλαβών (και ειδικότερα σε σχέση με τη σοβαρότητά τους) εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($P = 0.02$).

Πίνακας 2. Σχέσεις καρκίνου του προστάτη και βαθμού αθηρωμάτωσης

	I, II, III	IV, V, VI	Σύνολο
Χωρίς καρκίνο του προστάτη	43 (37.5%)	53 (44.8%)	96 (82.3%)
Με καρκίνο του προστάτη	4 (3.4%)	16 (14.2%)	20 (17.7%)
Σύνολο	47 (40.9%)	69 (59.1%)	116 (100.0%)

Η σχέση μεταξύ του ιστολογικού τύπου του καρκίνου του προστάτη και του τύπου των συνυπαρχουσών αθηρωματικών αλλοιώσεων (και ειδικότερα σε σχέση με τη σοβαρότητά τους) δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική τόσο στις παραμετρικές όσο και στις μη παραμετρικές μετρήσεις ($P > 0.05$). Περαιτέρω διερεύνηση σχετικά με την πιθανή σχέση μεταξύ του αιτίου θανάτου και της παρουσίας καρκίνου του προστάτη δεν ανέδειξε στατιστική σημαντικότητα δεδομένου του ότι ένας μεγάλος αριθμός περιστατικών χωρίς εύρημα καρκίνου στον προστάτη τους είχαν επίσης αποβιώσει από καρδιοαγγειακά νοσήματα. Τριανταοκτώ από τους 116 άνδρες ήταν παχύσαρκοι (32.75%) (αναλογία περιμέτρου μέσης ισχίων > 1), ενώ οι υπόλοιποι 68 θεωρήθηκαν μη παχύσαρκοι (αναλογία περιμέτρου μέσης ισχίων < 1). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον καρκίνο του προστάτη (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Σχέσεις καρκίνου του προστάτη και παχυσαρκίας

	Μη παχύσαρκοι	Παχύσαρκοι
Χωρίς καρκίνο του προστάτη	65	31
Με καρκίνο του προστάτη	13	7
Σύνολο	78	38

Συζήτηση

Αρκετοί ερευνητές, έχουν συνδέσει την επικράτηση του καρκίνου του προστάτη και των καρδιοαγγειακών παθήσεων και την θνησιμότητα εξ αυτών με τις διατροφικές συνήθειες [5-10]. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι η (διορθωμένη ηλικιακά) συχνότητα καθώς και η θνητότητα των δυο αυτών παθήσεων, διαφέρει σημαντικά στις διάφορες περιοχές του πλανήτη και μάλιστα η κλινική τους συχνότητα είναι υψηλότερη στις "δυτικές" χώρες και σημαντικά χαμηλότερη στις Ασιατικές χώρες [11-14]. Ακόμη, μελέτες σε πληθυσμούς μεταναστών στις ΗΠΑ απέδειξαν ότι οι μετανάστες από περιοχές χαμηλού κινδύνου εκτίθενται σταδιακά σε υψηλότερο κίνδυνο -όπως ο Αμερικανικός πληθυσμός- κυρίως λόγω των αλλαγών στη διατροφή. Παράλληλα καταγράφηκαν αλλαγές και σε παραμέτρους που

σχετίζονται με τις διατροφικές συνήθειες και που οδηγούν σε αύξηση της επίπτωσης των καρδιοαγγειακών παθήσεων και του καρκίνου του προστάτη όπως η παχυσαρκία και η υπερλιπιδαιμία [15-17]. Σύμφωνα με τα παραπάνω, τα νοσήματα αυτά φαίνεται πως μοιράζονται παρόμοια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά τα οποία ενδεχομένως συνδέονται με μια κοινή παθογενετική οδό. Ορισμένες κλινικές μελέτες προσυμπτωματικού έλεγχου και πρόληψης έδειξαν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό της δυσλιπιδαιμίας σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη ενώ σχετικά πρόσφατες μελέτες τροποποίησης τρόπου ζωής και φαρμακολογικής παρέμβασης που στοχεύουν στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης του ορού, έχουν βρεθεί να έχουν δυνητικό αντίκτυπο στην μείωση του κινδύνου του καρκίνου του προστάτη. Εντούτοις, ενώ ο ρόλος της διατροφής υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά στην αιτιολογία αλλά και την εξέλιξη της καρδιοαγγειακής νόσου είναι καλά τεκμηριωμένες [18,19] η υπόθεση ότι η πρόσληψη τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη, καίτοι έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης δεν έχει γίνει πλήρως αποδεκτή. Ωστόσο ήδη από τα μέσα του 80, ορισμένες μελέτες ανέφεραν άμεση σχέση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης λιπών με την διατροφή και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη [20-23]. Αντίστοιχα πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει τη θετική επαγωγή του πολλαπλασιασμού των μεταμοσχεύσιμων καρκινικών κυττάρων Dunning και συνεπακολούθως της ανάπτυξης του καρκίνου προστάτη σε αρουραίους που τρέφονταν με δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συστατικά [24]. Επιπλέον, διεθνή συγκριτικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι διαιτητικοί παράγοντες είναι ικανοί να αμβλύνουν τα επίπεδα και τη δραστηριότητα ορμονών που εμπλέκονται εάν όχι στην καρκινογένεση, τουλάχιστον στην εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη [25,26]. Παρόλο που οι πολλαπλές ορμονικές αλληλεπιδράσεις, τα εξειδικευμένα βιοχημικά μονοπάτια και η μοριακή σηματοδότηση των στεροειδών ορμονών και οι επιπτώσεις τους στον καρκίνο του προστάτη (αλλά και των καρδιοαγγειακών νόσων) σε κυτταρικό επίπεδο είναι ανεπαρκώς κατανοητοί, επιδημιολογικές έρευνες έχουν αποδείξει μια ανάλογη σχέση μεταξύ της υψηλής διαιτητικής πρόσληψης λίπους, (και την ενδεχόμενη τροποποίηση των ορμονικών και βιοχημικών δραστηριοτήτων) με την επίπτωση και τη θνησιμότητα των καρδιοαγγειακών νοσημάτων και του καρκίνου του προστάτη. Πράγματι, διαιτητικώς μεσολαβούμενες μεταβολές στον μεταβολισμό των ορμονών μπορεί να εξηγήσουν τις φυλετικές και γεωγραφικές διαφορές στα δυο νοσήματα.[27–33]. Οι Hill και Wynder απέδειξαν ότι η χορτοφαγική διατροφή μειώνει τα επίπεδα της προλακτίνης της τεστοστερόνης και η διυδροεπιανδροστερόνης του

πλάσματος σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα [34]. Σε υποστήριξη των παραπάνω οι Howie and Schultz βρήκαν ότι άνδρες μη χορτοφάγοι έχουν υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης και τεστοστερόνης του πλάσματος (αλλά όχι της 5-α διυδροτεστοστερόνης) συγκρινόμενοι με τους χορτοφάγους [35]. Ακόμη οι γυναίκες στην εμμηνόπαυση καθώς και οι γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά δισκία και έχουν μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων (και αυξημένα τεστοστερόνης) εμφανίζουν παρόμοιες διαφοροποιήσεις στην οιστραδιόλη του πλάσματος ενώ παράλληλα επιδεικνύουν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα καρδιοαγγειακών νοσημάτων [36]. Οι Howie and Schultz, υποστηρίζουν ότι οι διαφοροποιήσεις στα στεροειδή του πλάσματος μπορεί να οφείλονται στις φυτικές ίνες που εμπεριέχονται στη διαίτα των χορτοφάγων, άποψη που υποστηρίζεται περαιτέρω από τους Goldin και συνεργάτες που διαπίστωσαν ότι οι φυτικές ίνες επηρεάζουν το μεταβολισμό των οιστρογόνων του πλάσματος διαφοροποιώντας την εντεροηπατική κυκλοφορία, [35,37]. Οι ίνες αυτές έδειξαν να δεσμεύουν τα οιστρογόνα και την τεστοστερόνη in vitro [39]. Μετά λοιπόν τον αρχικό μεταβολισμό στο ήπαρ, οι μεταβολίτες των στεροειδών απεκκρίνονται στη χολή και εισέρχονται στον εντερικό σωλήνα όπου μπορούν να απορροφηθούν και να επιστρέψουν στο ήπαρ ή να αποβληθούν με τα κόπρανα. Οι χορτοφάγοι, λόγω της υψηλής διατροφικής πρόσληψης φυτικών ινών απεκκρίνουν το μεγαλύτερο μέρος των στεροειδών ορμονών του φύλου στα κόπρανα με αποτέλεσμα να μειώνονται επίπεδα αυτών των ορμονών το πλάσμα. Η άποψη αυτή διερευνήθηκε από τους Ross και συνεργάτες οι οποίοι βρήκαν υψηλότερη περιεκτικότητα στεροειδών ορμονών του φύλου στα κόπρανα χορτοφάγων σε σύγκριση με των μη χορτοφάγων της ομάδας ελέγχου [38]. Τα παραπάνω συνδέουν τη διατροφή, τουλάχιστον εν μέρει, με το καρκίνο του προστάτη και υποδεικνύουν μια διασύνδεση με τα καρδιοαγγειακά νοσήματα στο πλαίσιο της δράσης των στεροειδών ορμονών.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι μπορεί να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου και του καρκίνου του προστάτη αν και ο κοινός παθογενετικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Απο την άλλη πλευρά, μολονότι, η πλούσια σε λιπαρά διατροφή συνδέει τις δυο αυτές νοσολογικές οντότητες και θα μπορούσε να αποτελεί το υπόβαθρο του μηχανισμού αυτού, το γεγονός ότι και οι δύο είναι πολύ κοινές -ιδιαίτερα στους άνδρες της τρίτης ηλικίας- καθιστά δύσκολη την διάκριση της σημαντικής συσχέτισης από την απλή σύμπτωση. Περαιτέρω έρευνα στους παράγοντες που επηρεάζουν την αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του προστάτη και την αθηρωμάτωση μπορεί να βοηθήσει την διάκριση αυτή.

SUMMARY

Objective: the possible correlation between coronary artery disease, obesity and prostate cancer was investigated in the present study in postmortem tissues

Materials and Methods: 116 male deceased patients were included. Hip/waist ration was calculated for all patients. Proximal aorta, right and left coronary artery and prostate marginal zone were routinely processed and examined pathologically.

Results: 71.8% of patients had pathological findings compatible with advanced coronary artery disease. 20 out of 116 patients had histologically proven prostate cancer and 12 of these patients died of cardiovascular disease while 16 had clinically severe coronary artery disease. The correlation between severity of coronary artery disease and histological presence of prostate cancer was statistically significant ($p=0.02$). Such statistically significant correlation was not found for hip/waist ratio and histological presence of prostate cancer.

Conclusions: the results of this study suggest possible correlation between coronary artery disease and prostate cancer. Further research is needed at this point though since our study sample was relatively small.

Key words : histologically proven prostate cancer, coronary artery disease, obesity, hip/waist ratio

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Moyad MA, Sonnleithner M (2004) Prostate cancer and coronary heart disease: correlation or coincidence? *Urol Clin North Am* 31(2):207–212
- Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Jacobs D, Lanti M (2004) Forty-year mortality from cardiovascular diseases and all causes of death in the US railroad cohort of the seven countries study. *Eur J Epidemiol* 19(5):417–424
- Sesterhenn IA (2003) Prostate and testis tumor AFIP genitourinary pathology: WHO classification of tumors pathology and genetics of the tumors of the urinary system and male genital organs. WHO, Washington, USA
- Stary HC (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1512–1531
- 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
- Schulman CC, Ekane S, Zlotta AR (2001) Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? *Urology* 58(3): 318–334
- Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Findanza F, Buzina R, Nissinen A (1999) Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross cultural correlations in the seven countries study. *Eur J Epidemiol* 15:507–515
- Rose DP, Boyar AP, Wynder EL (1986) International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 58:2363–2371
- Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R (1989) Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case control study. *Cancer* 64:605–612
- Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA et al (1993a) A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:1571
- Muir CS, Nectoux J, Staszewski J (1991) The epidemiology of prostate cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 30:133–140
- Carter HB, Coffey DS (1990) The prostate: an increasing medical problem. *Prostate* 16:39–48
- Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K (1982) Cancer incidence in five continents. In: *Cancer incidence, publication 42, vol 6*. International Agency for Research in Cancer, Lyon, France
- Pisa E, Vemura M (1982) Trends in CHD frequency world health organisation. *Star Q* 35:11–47
- Kalfatos A, Kouroumalis I, Vlachonicolis I, Theodorou C, Labadarios D (1991) Coronary heart disease risk factor status of the Cretan urban population in the 1980s. *Am J Clin Nutr* 54:591–598
- Armstrong B, Doll R (1975) Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 15:617–631
- Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM (1991) Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 63:963–966
- Martin G (1986) Multiple risk factor intervention trial. *Lancet* 2:933–936
- Wilson P (2004) Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors. *Clin Cardiol* 27(6 Suppl 3):III7–III11
- Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH (1988) Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 127:999–1012
- Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW et al (1985) Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 6:7–17
- Slattery ML, Schumacher MC, West DW, Robison LM, French TK (1990) Food-consumption trends between adolescent and adult years and subsequent risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 52:752–757
- Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R (1989) Animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer* 64:605–612
- Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ (1988) Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. *J Nutr* 118:908
- Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, Garnes H, Walker AR (1979) Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 39:5101–5105
- Adiercreutz H (1990) Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 50(Suppl):3–23
- Flanders WD (1984) Review: prostate cancer epidemiology. *Prostate* 5:621–629
- Meikle AW, Smith JA, West DW (1985) Familial factors affecting prostate cancer risk and plasma sex steroid levels. *Prostate* 6:121
- Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT (1990) Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 143:742–726
- Osler M, Schroll M (1977) Diet and mortality in a cohort of elderly people in a North European Community. *Int J Epidemiol* 26:155–159
- Schuman L, Mandel M, Blackard C, Bauer H, Scariett J, McHugh R (1977) Epidemiologic study of prostatic cancer: a preliminary report. *Cancer Treat Rep* 61:181–186
- [No authors listed] (1970) Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41(4 suppl):1186–1195
- Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH (1988) Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 127:999–1012
- Hill PB, Wynder EL (1979) Effect of vegetarian diet and dexamethasone on plasma prolactin, testosterone and dihydroepiandrosterone in men and women. *Cancer Lett* 7:273–278
- Howie BJ, Schnitz TD (1985) Dietary and hormonal interrelationships among vegetarian seventh-day adventists and non-vegetarian men. *Am J Clin Nutr* 42:127–134
- Thurston H (1998) Clinician's manual on cardiovascular risk factors. Science press, p 20
- Goldin BR, Adiercreutz H, Gorbach SL, Warram JH, Dwyer JT, Swenson L et al (1982) Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med* 307:1542–1547
- Whitten CG, Schultz TD (1988) Binding of steroid hormones in vitro by water insoluble dietary fiber. *Nutr Res* 8:1223–1235
- Ross JK, Pusateri DJ, Schultz TD (1990) Dietary and hormonal evaluation of men at different risks for prostate cancer: fiber intake, excretion, and composition, with in vitro evidence for an association between steroid hormones and specific fiber components. *Am J Clin Nutr* 51:365–370.