

Prostat kanseri için koruyucu beslenme özellikleri 'chemoprevention-gıda'

Levent Türkeri

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prostat kanserinin epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar, hastalığın hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol aldığı karmaşık bir süreç olduğunu düşündürmektedir. Genetik faktörlerin herediter prostat kanseri (HPC) inde önemli bir yeri olduğuna dair net veriler olmakla birlikte, beslenme ile ilgili değişik faktörlerin koruyucu ya da tedavi edici özellikleri ile ilgili tartışmalar ancak daha yeni netlik kazanmaya başlamıştır. Bazı beslenme özellikleri ile prostat kanseri arasında bir ilişki varmış gibi görünse de, özel bir yiyecek türünün prostat kanserine yol açtığına dair kesin bir kanıt yoktur.

İnsan diyetinin kompleks ve değişken bir özellik taşıması nedeniyle, belli bir diyet içeriği ile kanser gelişimi arasında doğrudan bir ilişkinin varlığını, mevcut epidemiyolojik yöntemler ile saptamak oldukça zor görünmektedir. Ayrıca diyetle yer alan pek çok ögenin kanser gelişimini ne yönde ve hangi mekanizma ile etkilediği de bilinmemektedir. Ancak giderek çoğalan laboratuvar verileri diyetle bulunan bazı bileşenlerin karsinogenik maddelerin etkilerini engelleyebileceğini göstermektedir.

Diyet ve prostat kanseri insidansı dünyanın farklı bölgelerinde büyük farklılıklar göstermektedir (1). Örneğin hayvansal yağlardan fakir ve soyadan zengin bir beslenme biçiminin yaygın olduğu Asya'da prostat kanseri insidansı oldukça düşüktür (2, 3).

Buna karşın gelişmiş batılı ülkelerde diyet tipik olarak hayvansal yağlardan zengin olup (günlük kalori ihtiyacının %30-40'ı hayvansal yağlardan alınmaktadır) şişmanlık ve prostat kanseri insidansı yüksektir (4).

Benzer şekilde Asya ülkelerinde bile yağ içeriği yüksek diyet ile beslenenlerde prostat kanseri insidansının yüksek olduğu bilinmektedir (5).

Ancak çok sayıdaki çalışmaya rağmen diyet ile prostat kanserinde "kemokoruyucu yaklaşım (chemoprevention)" hala tartışmalı bir konudur.

Diyette yağlar ve prostat kanseri

Yağ içeriği yüksek beslenmeye bağlı prostat kanseri gelişimi büyük olasılıkla bu erkeklerde seks hormonu düzeyinde ortaya çıkan artışlara bağlı olmaktadır (6).

Bundan başka bazı yağ asitleri ya da bunların metabolitlerinin prostat tümör hücrelerinin proliferasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (7).

Değişik ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar prostat kanseri progresyon ve ölüm oranlarının diyetle toplam yağ tüketimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (8).

Yaklaşık 30 ülkeden erkeklerin dahil edildiği bir çalışmada, diyetle yüksek yağ oranlarının varlığı ile yaşa göre prostat kanserinden ölüm oranları arasında doğrudan bir ilişki olduğu saptanmıştır (9).

İsveç'te 135.000 erkek üzerinde yapılan bir başka çalışma vücut kütle

indeksi (BMI) veya yağsız vücut kütlesi (LBM) ve prostat kanseri insidansı arasında belirgin bir ilişki olmadığını, ancak prostat kanseri mortalitesinin BMI ve LBM ile doğrudan ve önemli derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (10).

Bundan başka Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 750.000 erkek katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada şişmanlığın prostat kanseri gelişimi riski ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (11).

Prostat kanseri olan erkeklerin diyetleri sağlıklı erkekler ile karşılaştırıldığında, bu hastalarda genel olarak yağların ve doymuş yağ asitlerinin (özellikle oleik asit) tüketiminin daha fazla olduğu saptanmıştır (12). Tüm bunlara ek olarak, yaşları 40-75 arasında değişen 47,855 erkek üzerinde gerçekleştirilen "United States Health Professionals Follow-up Study" çalışmasında kalori alımının, toplam yağ ve özellikle hayvansal yağ tüketiminin ileri dönem prostat kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve ileri evre prostat kanseri gelişimi için en önemli risk faktörü olarak kırmızı et tüketimi saptanmıştır (RR: 2.64) (13).

Bu çalışmanın devamı niteliğinde olan ve 51,529 erkeğin beslenme alışkanlıklarının son derece detaylı biçimde değerlendirildiği ikinci çalışmada diyetle kırmızı et ve süt ürünlerinin prostat kanseri gelişimi ile ilişkili olmamakla birlikte, prostat kanseri gelişen erkeklerde yüksek oranda kırmızı et ve süt ürünleri tüketen grupta metastatik hastalığın iki kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (14).

Kırmızı et tüketimi ile metastatik prostat kanseri gelişimi arasındaki ilişki, bu tür beslenmenin farklı mekanizmalar ile yol açtığı serbest radikallerin oluşumuna bağlı olabilir (15).

Ayrıca doymuş yağların tüketimi ile kansere bağlı ölüm arasında da bir ilişki olduğunu düşündüren bulgular vardır. Kanada'nın Quebec bölgesinde 1990-1992 yılları arasında prostat kanseri tanısı alan 384 erkek prospektif olarak izlenmiş ve bu grupta doymuş yağların hastalığa bağlı ölüm ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu yağların tüketiminin en az olduğu 1/3 erkek grubuna göre en yüksek olduğu 1/3 erkek grubunda prostat kanserine bağlı ölüm riski 3 kat daha fazla bulunmuştur (16).

Genel olarak diyetle yağların prostat kanseri gelişim riskini artırdığı düşünülürken beraber, özellikle balık yağında bol miktarda bulunan uzun zincir omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin tam tersine koruyucu etki gösterdiklerine dair kanıtlar bulunmaktadır (17).

Söz konusu yağ asitlerinin kemokoruyucu etkilerinin hücre büyümesi, neoplastik transformasyon ve angiogenezin inhibisyonu ile birlikte apoptozisin uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Tüm bu etkilerin de eicosanoidlerin yapımının engellenmesine bağlı olduğu öne sürülmüştür (18).

İnsan diyetinin kompleks ve değişken bir özellik taşıması nedeniyle, belli bir diyet içeriği ile kanser gelişimi arasında doğrudan bir ilişkinin varlığını, mevcut epidemiyolojik yöntemler ile saptamak oldukça zor görünmektedir. Ayrıca diyetle yer alan pek çok ögenin kanser gelişimini ne yönde ve hangi mekanizma ile etkilediği de bilinmemektedir. Ancak giderek çoğalan laboratuvar verileri diyetle bulunan bazı bileşenlerin karsinogenik maddelerin etkilerini engelleyebileceğini göstermektedir.

Antioksidan özelliği olan yiyecekler

Yapılan bazı araştırmalar antioksidan etkiye sahip yiyeceklerin prostat kanseri gelişimi ve/veya progresyonunu engelleyebileceğini göstermiştir. Ayrıca, bu türden özelliğe sahip havuçgiller, likopen, retinoid, vitamin A, E, C, selenyum ve fenol içeren yiyecekler gibi diyet öğelerinin antioksidan özelliklerinin ötesinde faydaları olduğu da düşünülmektedir (19-23).

Karotenoidler ve Likopen

Plazmada var olan en belli başlı karotenoidler α - ve β -karoten, β -kriptoksantin, lutein ve likopendir. α -karoten en fazla havuç ve bal kabağında bulunur. Buna karşılık β -karoten en fazla değişik meyva (mango, kayısı ve kavun) ve sebzelerde (havuç, kırmızı biber, bal kabağı, tatlı patates, brokoli, ve yapraklı yeşil sebzeler) bulunmaktadır. Luteinin en çok bulunduğu bitkiler ise brokoli gibi yeşil sebzeler, Brüksel lahanası, yeşil fasülye, bezelye, kabak ve mısırdır. Likopen ise asıl olarak domates ve domates soslarında bulunmakla beraber, karpuz, pembe greyfurt ve Japon inciri'nde de bulunur (24).

Karotenoidlerin uzun polien yapıları ultraviyole ışığını emebilmelerini ve oksidasyona olan duyarlılıklarının artmasını sağlar. Bu özellikleri onları gayet uygun anti-oksidan

maddeler haline getirmektedir (25).

Bu özelliklerinin yanı sıra β -karoten'in hücre büyümesini hücre siklusuna bağımlı bir şekilde inhibe ettiği ve apoptozis oluşturduğu da gösterilmiştir (26).

Reaktif oksijen türlerini etkisiz hale getirmek dışında karotenoidlerin, özellikle yağların peroksidasyonu gibi serbest radikaller tarafından başlatılan reaksiyonları engelleme yetenekleri de bulunmaktadır (27). Yapılan araştırmalarda domates tüketimi ve kan likopen düzeyleri ile prostat kanseri riski arasında belirgin derecede tersine bir ilişki olduğunu ortaya konulmuştur (28, 29).

Benzeri bir ilişkinin karotenoidler için de var olup olmadığı prostat kanserli 317 hasta ile 480 kontrol bireyi üzerinde yapılan bir çalışma ile araştırılmıştır (30). Bu çalışma sonuçlarına göre β -karoten tüketimi ile prostat kanseri riski arasında bir ilişki gözlenmezken, domates ve domates kökenli yiyeceklerin tüketimi ile likopen alınmasının, prostat kanseri gelişme riskini azalttığı, ancak bunun istatistiki anlamlılığa ulaşmadığı saptanmıştır.

"United States Health Professionals Follow-up Study" isimli prospektif çalışmada bir kısım antioksidan maddenin (α - ve β -karoten, b-kriptoksantin, lutein, likopen, α - ve γ -tokoferol ve retinol) plazma konsantrasyonu yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile belirlenip, prostat kanseri ile olan ilişkisi araştırılmıştır (29). Bu çalışmada 13 yıllık izlem süresi içinde toplam 578 erkekte prostat kanserinin geliştiği gözlenmiş ve bu grubun verileri aynı yaş grubunda ve hiç bir malign hastalığı olmayan 1294 erkekte oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler iki grup arasındaki en önemli farkın prostat kanserli hastalarda belirgin derecede daha düşük olan plazma likopen düzeyleri olduğunu göstermiştir. Ayrıca prostat kanserli hastalarda düşük plazma likopen düzeylerinin evre ve grade ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları çok kesin olarak olmasa bile domates ve ürünlerinin sık tüketiminin prostat kanseri gelişme riskinde bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İlginç olarak diyetle esas likopen kaynağı olarak domates sosunun kullanılmasının riski daha da azalttığı saptanmıştır (31).

Altta yatan koruyucu mekanizmaları açıklamak için yapılan araştırmalarda, likopenin prostat dokusu tarafından önemli oranda tutulduğu ve bu durumun hem lökositler hem de prostatik epitelde DNA hasarında azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir (32).

Retinoidler ve A vitamini

Bu grupta A vitamini, retinoik asit ve retinol sayılabilir. β -karoten barsakta A vitamini-ne dönüştüğü için, bu karotenoidin biyolojik

etkilerinin en azından bir bölümü A vitamini üzerinden olabilir.

A vitamini yüksek konsantrasyonlarda karaciğer ve balık yağında bulunur.

Ayrıca, β -karoten barsakta kimyasal olarak retinole de dönüşmektedir (33).

A vitamininin antioksidan özellikleri olduğu öne sürülmüştür. Ancak tek başına A vitamini ya da retinol zayıf antioksidan özelliklere sahiptirler. Buna rağmen, α -tokoferol ve selenyum gibi diğer antioksidan maddelerin doku düzeylerini etkileyerek antioksidan aktiviteye katkıda bulunabilirler (34).

Retinoidler, hem neoplastik hem de neoplastik olmayan hücrelerde antiproliferatif etkiye sahip olup, bu etkilerini hücresel farklılaşmayı uyarmak, proliferasyonu engellemek ve apoptozisi indüklemek yoluyla gerçekleştirirler (35, 36).

Tüm bunlara ek olarak DNA polimeraz aktivitesini inhibe ederek transkripsiyon düzenleyici olarak da görev yaparlar (37, 38). Bu etkilerinden dolayı prostatik hücrelerin malign transformasyonunun A vitamini ile önlenilebileceği öne sürülmüş ve sentetik bir retinoid olan N-(4-hidroxyphenyl)-retinamide (4-HPR) kullanılarak, değişik prostat kanseri hücre kültürlerinde malign hücrelerin proliferasyonunun engellenebildiği gösterilmiştir (37).

Epidemiyolojik çalışmalar 70 yaşın üzerindeki erkeklerde diyetdeki A vitamininin prostat kanseri riski ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (38, 39).

Histolojik olarak prostat kanseri olduğu ispat edilmiş 207 erkek ile malign hastalığı olmayan ve kontrol grubu olarak seçilen 207 erkeğin diyetlerinin karşılaştırıldığı bir olgu-kontrol çalışmasında, diyetle retinol miktarının yüksek olmasının prostat kanseri gelişme riskini azalttığı saptanmıştır (40).

E vitamini (α - ve γ -tokoferol)

E vitamini terimi, kimyasal yapıları ve biyolojik aktiviteleri birbirine benzeyen 8 moleküllü içermektedir. Bu maddelerin yer aldığı iki ana grup tokoferoller ve tokotrienol türevleridir. Bu moleküller yağda kolay ve suda zor çözünen bileşikler olduklarından, esas olarak yağ içeren membranlarda bulunurlar (41).

E vitamini temel olarak bitkisel yağlarda, fındık ve fındık yağında, yumurta sarısında, margarinlerde, parmesan ve "cheddar" peynirinde, nohut, soya, buğday, yulaf, avokado, zeytin, havuç, yeşil yapraklı bitkiler, tatlı patates, domates ve tere de bulunur (41).

Diyette E vitamini en çok γ -tokoferol hali ile mevcut olmasına karşın, α -tokoferol daha fazla ilgi toplamıştır (42). Bunun sebebi, insan dokularında ve vitamin preparatlarında bulunan E vitamini formunun α -tokoferol olması

dır (43). Ancak γ -tokoferol α -tokoferole göre daha etkin antioksidan özelliklere sahiptir. Barsaktan süratle emilir ve dokularda birikerek 2,7,8-trimethyl-2-(b-carboxyethyl)-6-hydroxychroman (g-CEHC)'a metabolize olur. g-CEHC hem natriüretik aktiviteye sahiptir, hem de γ -tokoferol gibi siklooksijenaz aktivitesini inhibe eder. Böylelikle antioksidan etkilerinin yanısıra antienflamatuvar aktivite de göstermiş olur. α -tokoferol'ün ise bu özelliği yoktur.

E vitamini ve türevlerinin en belirgin antioksidan aktivitesi, oksidatif stres sırasında ortaya çıkan, peroksil ve fenoksil radikalleri gibi lipid peroksit ara ürünlerini etkisiz hale getirmesidir. Bunun yanında nitrojen oksit bileşikleri (NOx) gibi mutajenik elektrofilleri de inaktive eder (42). Böylelikle bu serbest radikallerin yol açtığı DNA ve biyolojik membran hasarları engellenir. Bu özelliklerine ek olarak, protein kinaz C aktivitesini engelleyici etki göstererek proliferasyonu engellediği de gösterilmiştir (43). Ayrıca, E vitamininin in vitro koşullarda prostat ve meme kanseri hücrelerinde apoptozisi tetiklediği (44) ve prostat kanseri hücrelerinin büyümesini hücrel testosteron ve dihidrotestosteron konsantrasyonlarını azaltarak engellediği de bilinmektedir (45).

Prostat kanseri insidansı ve mortalitesi üzerinde α -tokoferolün etkileri " α -Tocopherol and β -Carotene Cancer Prevention Study (TCCPS)" çalışması ile araştırılmıştır (46). Bu çalışmada 29, 133 sigara içen erkeğe günde 50 mg E vitamini (α -tokoferol) ve 20 mg β -karoten tek tek ya da birlikte 5-8 yıl süreyle verilmiştir. Sadece E vitamini verilen grupta plaseboya göre prostat kanseri insidansı ve mortalitesi daha düşük bulunmuş, buna karşılık β -karoten grubunda %32 daha fazla prostat kanserine rastlanılmış ve mortalite plaseboya göre %15 daha yüksek gözlenmiştir. E vitamini verilen erkeklerde serum androstenedion ve testosteron konsantrasyonları daha düşük bulunduğundan, E vitamininin koruyucu etkilerinin seks hormonlarının konsantrasyonlarındaki azalmaya bağlı olduğu öne sürülmüştür (47).

Ancak literatürde E vitamininin prostat kanseri riskini etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Diyetle E vitamini takviyesinin prostat kanseri gelişimi üzerindeki etkilerinin de araştırıldığı "United States Health Professional Study (USHPS)" çalışmasında, bir bölümü sigara içen 47,780 sağlıklı erkekte (sağlık personeli), 11 yıllık izlem sonucunda (1986-1996), diyetle E vitamini takviyesi ile prostat kanseri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (48). Ancak ilginç biçimde TCCPS çalışmasında olduğu gibi, sigara içen grupta metastatik hastalık ve prostat kanserine bağlı mortalitede, diyetle E vitamini takviyesi ile azalma olduğu gözlenmiştir.

Son zamanlarda yapılan bir olgu-kontrol

Prostat kanseri olan erkeklerin diyetleri sağlıklı erkekler ile karşılaştırıldığında, bu hastalarda genel olarak yağların ve doymuş yağ asitlerinin (özellikle oleik asit) tüketiminin daha fazla olduğu saptanmıştır (12). Tüm bunlara ek olarak, yaşları 40-75 arasında değişen 47,855 erkek üzerinde gerçekleştirilen "United States Health Professionals Follow-up Study" çalışmasında kalori alımının, toplam yağ ve özellikle hayvansal yağ tüketiminin ileri dönem prostat kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve ileri evre prostat kanseri gelişimi için en önemli risk faktörü olarak kırmızı et tüketimi saptanmıştır (RR: 2.64) (13).

çalışmasında prostat kanseri saptanan 117 hasta ile, kan bağıışı yapan 10,456 sağlıklı erkek arasından seçilen 233 kişide, plazma tokoferol konsantrasyonları ve ayak başparmağı tırnağı selenyum konsantrasyonları ile prostat kanseri arasındaki ilişki araştırılmıştır (49). Bu çalışma sonuçlarına göre α -tokoferol ve selenyum düzeyleri ile prostat kanseri arasında tersine bir ilişki olduğu, ancak bunun plazma γ -tokoferol konsantrasyonuna bağlı olduğu saptanmıştır. Bu nedenle γ -tokoferol prostat kanserinin önlenmesinde önemli olabilir.

E vitamini ve Selenyum'un prostat kanserini önlemede ne kadar etkili olduğu daha iyi anlayabilmek için 2001 yılında "Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)" isimli prospektif plasebo kontrollu ve randomize bir araştırma başlatılmış ve bu çalışmaya 32,400 sağlıklı erkeğin dahil edilerek, 12 yıl süre ile izlenmeleri planlanmıştır (50).

C Vitamini

C vitamini (askorbik asid) hem bitkisel hem de hayvansal gıdalarda yaygın olarak mevcut

olup, dihidroaskorbik asit (DHA) ile bir denge halinde bulunur (51). Temel olarak, hücrel metabolik aktivite sırasında açığa çıkan serbest radikalleri etkisiz hale getirerek ve hücre membranlarını serbest radikallerden kaynaklanan hasardan koruma şeklinde, dolaylı olarak koruyucu etki gösterir (52).

C vitamini için en iyi kaynak olarak patates, meyveler, sebzeler ve sakatat (karaciğer, böbrek gibi) gösterilebilir (53). Meyveler özellikle önem taşır. Çünkü hemen her zaman çiğ olarak tüketilirler ve böylece ısıya bağlı C vitamini harabiyeti engellenmiş olur.

Epidemiyolojik araştırmalar yüksek serum C vitamini düzeyleri ile alt üriner sistem tümörleri gelişme riskinin azaldığını gösterse de (54), prostat kanseri ile benzeri bir ilişki saptanmamıştır (55). Ancak bu noktada alınan C vitamini miktarı önemli olabilir. Nitekim, Kristal ve ark. yaptığı bir çalışmada ise C vitamininin prostat kanserinde faydalı etkilerinin doza bağlı olduğu gösterilmiştir (56). Bu nedenle, arada bir ilişki olmadığını savunan çalışmalarda, araştırılan deneklerin serum C vitamini düzeylerinin korucu bir etkiyi gösterecek kadar yüksek olmaması olasılığı mevcuttur. Diğer taraftan, sonuçları 2001 yılında yayımlanan Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması (EPICN) karışıklığın daha da artmasına yol açmıştır (57). Çünkü, diyetleri değişik dozlarda (düşük, yüksek) C vitamini takviyesi içeren erkek ve kadınlarda kansere bağlı mortaliteyi araştıran bu çalışma sonuçlarına göre, C vitamini düzeyleri erkeklerde kansere bağlı mortalite ile ters orantılı iken, kadınlarda etkisiz görünmektedir. Bu nedenle C vitamininin gerçek anlamda ne yönde etkili olduğu konusu halen tartışmalıdır.

Selenyum

Selenyum, glutatyon peroksidaz enziminin aktivitesi için gereklidir ve bu enzimin aktivitesi serbest radikaller tarafından oluşturulan lipid membran hasarının engellenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Diyetle selenyumun en önemli kaynakları ekmek ürünleri ve ettir (58).

Selenyum'un prostat kanseri ve BPH üzerindeki etkileri değişik araştırmaların konusu olmuştur. Prostat kanseri tanısı almış ve bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiş hastalarda plazma selenyum düzeylerinin, aynı yaş ve ırk grubundan kontrol grubu bireylerine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (59).

Bir başka çalışmada da, BPH tanısı almış hastaların plazma selenyum düzeylerinin prostat kanseri tanısı almış olanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (60).

Amerika Birleşik Devletleri'nde toprakta düşük selenyum düzeyleri bulunan bölgelerde yaşayan bireyler üzerinde yapılan plasebo-

kontrollü çalışmalarda, diyetle selenyum takviyesi alan kişilerde plasebo alanlara oranla prostat kanseri görülme sıklığını anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir (61, 62). Bunun yanı sıra, prostat kanseri gelişme bile, eğer yüksek selenyum düzeyleri mevcut ise hastalığın daha az agresif seyrettiği de öne sürülmüştür (63).

Ancak bu çalışmaların aksine, ayak tırnağı örnekleri ile saptanan yüksek selenyum düzeylerinin prostat kanseri gelişme riski ile ilişkili olmadığını bildiren araştırmalar da mevcuttur (64).

Fenol içeren gıdalar

Yapısında fenol grupları içeren besinler iki ana gruba ayrılırlar; fitoöstrojenler ve polifenoller. İsimlerinden de anlaşıldığı üzere, fitoöstrojenler bitkisel kökenli olup, insan östrojeni 17 β -estradiol'e benzer yapıya sahiptirler. Fitoöstrojenler barsakta bulunan mikroflora tarafından difenolik östrojen bileşiklerine dönüştürülürler. Ardından barsaktan emilerek kan dolaşımına geçer ve idrarla atılırlar. Vücutta zayıf östrojenik aktivite gösterirler. Fitoöstrojenler grubunda flavonoidler, isoflavonoidler, lignanlar, ve glukozinolatlar sayılabilir. Polifenoller ikiden fazla fenol grubu içeren maddelerdir. Aslında fenol içeren

Plazmada var olan en belli başlı karotenoidler α - ve β -karoten, β -kriptoksantin, lutein ve likopendir. α -karoten en fazla havuç ve bal kabağında bulunur. Buna karşılık β -karoten en fazla değişik meyva (mango, kayısı ve kavun) ve sebzelerde (havuç, kırmızı biber, balkabağı, tatlı patates, brokoli, ve yapraklı yeşil sebzeler). bulunmaktadır. Luteinin en çok bulunduğu bitkiler ise brokoli gibi yeşil sebzeler, Brüksel lahanası, yeşil fasulye, bezelye, kabak ve mısırdır. Likopen ise asıl olarak domates ve domates soslarında bulunmakla beraber, karpuz, pembe greyfurt ve Japon inciri'nde de bulunur (24).

besinlerin çoğunun antioksidan özelliklerinin bulunmasına karşın, faydalı etkilerinin tamamını sadece bu yönleri ile açıklamak zordur. Fitoöstrojen olarak tanımlanmış olan 4000'den fazla kimyasal madde fenil benzo-piron türevi yapısındadırlar (65). Flavonoidler yüksek konsantrasyonlarda meyve ve sebzelerde (örneğin soğan, elma, çay, maydonuz ve kekik) bulunurlar (66).

Isoflavonoidler ise değişik tahıllar, meyve ve soya, pirinç, fasulye ve mercimek gibi sebzelerde bulunurlar ve besinlerdeki lif ve nişastanın ana kaynağıdır. Genistein ve Daidzein gibi isoflavonoidler soya fasulyesi ve diğer baklagillerde (örneğin fasulye ve bezelye) bulunurken, enterolakton ve enterodol gibi lignanlar hububat, kabuklu yemişler, meyveler, sebze ve tahıllarda mevcuttur (67, 68). Glukozinolatlar ise lahana ve brokoli gibi sebzelerde bulunur (69).

Fitoöstrojenler, reçetesiz satılan Saw Palmetto ve PC-SPES gibi bitkisel kökenli ilaçlarda da bulunmaktadır (70). Temel olarak soya fasulyesinde bulunan isoflavonlar genistein ve daidzein prostat kanseri hücrelerinin çoğalmasında ve steroid metabolizmasında rolü olan bazı enzimleri (5 alfa redüktaz ve aromataz gibi) inhibe ederler (71-75). Ayrıca bu iki molekülün endotelial hücre proliferasyonunu engelleyerek anjiogenezini inhibe ettiği ve tirozin kinaz ve topoisomeras aktivitesini inhibe ederek, hücre büyümesini engelledikleri gösterilmiştir (76).

Soya ve ürünlerinin faydalı yönleri ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur. Severson ve ark. tarafından gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada soya tüketiminin prostat kanseri riskini azalttığı saptanmıştır (77). Bir başka uluslararası araştırmada soya ürünlerinden zengin bir beslenme alışkanlığının prostat kanserinden ölümleri azalttığı saptanmıştır (78).

Soya ürünlerinin çokca tüketildiği Asya ülkelerinde prostat kanseri ve diğer kanser türlerinin insidansının düşük olması bu verileri destekler niteliktedir (79).

Polifenoller

Polifenoller baharatlarda, bitkilerde, değişik içeceklerde, meyve ve sebzelerde bulunurlar ve insanlarda kanser gelişimini önlediklerine dair veriler vardır (80-84).

Polifenollerin en bol olarak bulunduğu gıdalar yeşil ve siyah çay, üzüm, ve soyadır. Yeşil çayda bulunan ve pek çok anti-tümöral etkisi olduğu gösterilmiş olan polifenol epigallocatechin-gallate (EGCG) dir (85). Siyah çayın da ana bileşeni EGCG olmakla beraber, başka "bilinmeyen" polifenollerin de var olduğu düşünülmektedir (86). Epidemiyolojik verilere göre siyah çayın çok tüketildiği toplumlarda prostat kanseri insidansı daha düşüktür (41).

Üzüm çekirdeğinde de polifenoller bulunur

C vitamini için en iyi kaynak olarak patates, meyveler, sebzeler ve sakatat (karaciğer, böbrek gibi) gösterilebilir (53). Meyveler özellikle önem taşır. Çünkü hemen her zaman çiğ olarak tüketilirler ve böylece ısıya bağlı C vitamini harabiyeti engellenmiş olur.

ve özellikle antioksidan özellikler taşıyan prosiyanidinlerden zengindir (87). Bu molekülün prostat kanseri hücrelerinde anti-tümöral etkileri olduğu saptanmıştır (88).

D vitamini ve Kalsiyum

D vitamini ve kalsiyum'un antioksidan özellikleri olmamakla beraber, mevcut veriler özellikle D vitamininin prostat kanserinin önlenmesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Vitamin D3 [1,25(OH)2D3 veya calcitriol] ultraviyole ışığı etkisi ile deride sentez edilen bir hormondur.

Yüksek D vitamini içeriği olan besinlere örnek olarak morina yağı, somon, uskumru, sardunya, yılan balığı, siğir karaciğeri ve yumurta sarısı verilebilir (89). Vitamin D'nin aktif formu D, 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)2D3]'dir (41).

Son zamanlarda yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre D vitamini tarafından regüle edilen 150'den fazla gen vardır (41). Ayrıca epidemiyolojik çalışma verileri erkeklerde plazma D vitamini seviyelerinin yüksek olmasının prostat kanseri gelişme riskini azalttığını düşündürmektedir (90-92). Bunu destekleyecek şekilde, ultraviyole ışığına maruz kalma ile prostat kanserinden ölüm oranları arasında tersine bir ilişkinin saptanması üzerine, D vitamini eksikliğinin prostat kanseri gelişme riskini artırabileceği düşünülmüştür (93).

Çalışmaların bir bölümünde yüksek serum kalsitriol düzeylerinin düşük prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu saptanmış ve ayrıca prostat kanseri progresyonu açısından risk taşıyan erkeklerde yaz aylarında kontrol grubundaki erkeklere oranla kalsitriol oranları daha düşük bulunmuştur (94, 95). Ancak diğer bazı olgu-kontrol çalışmalarında serum D vitamini düzeyleri ile prostat kanseri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (96, 97).

Gross ve ark tarafından 1998 yılında sonuçlandırılan bir çalışmada radyoterapi ya da radikal prostatektomi sonrası erken prostat kanseri rekürrensi saptanan erkeklerde kal-

Amerika Birleşik Devletleri'nde toprakta düşük selenyum düzeyleri bulunan bölgelerde yaşayan bireyler üzerinde yapılan plasebo-kontrollü çalışmalarda, diyetle selenyum takviyesi alan kişilerde plasebo alanlara oranla prostat kanseri görülme sıklığını anlamlı derecede düşüğü gösterilmiştir (61, 62). Bunun yanı sıra, prostat kanseri gelişse bile, eğer yüksek selenyum düzeyleri mevcut ise hastalığın daha az agresif seyrettiği de öne sürülmüştür (63).

sitriol tedavisinin PSA düzeylerindeki artışı yavaşlattığı, ancak hiperkalsemi ve kalsiüri gibi yan etkiler nedeniyle kullanımının çok kısıtlı olduğu ortaya konulmuştur (93).

Kalsiyum

Diyette bulunan kalsiyum vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 (OH)₂D'nin yapısını baskılayabilir (98, 99). Kalsiyum değişik besinlerde (tahıllar, yapraklı sebzeler, baklagiller, fındık ve süt ürünlerinde bol miktarda) bulunur. Toplam 5 ülkede gerçekleştirilen bir kohort çalışmasında diyetle süt ve kalsiyumun prostat kanseri için risk faktörleri olduğu gözlenmiştir (100, 101). Bu konudaki en geniş çaplı araştırmalardan biri olan ve yaşları 55 ile 69 arasında değişen 60.000'e yakın erkeğin dahil edildiği "The Netherlands Cohort Study" isimli araştırmada bireyler ortalama 6.3 yıl izlenmişlerdir. Ancak prostat kanseri gelişen 642 erkek ile diğer erkeklerin verilerinin analizi sonucu diyetle kalsiyum ile prostat kanseri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (102).

Benzeri bir inceleme ABD'de gerçekleştirilmiş ve serum kalsitriol düzeyleri 11 yıl süre ile izlenen 20,885 erkekte 1012'sinde (%4.8) prostat kanseri geliştiği gözlenmiştir. Bu çalışmaya alınan erkeklerden günde 150 mg'dan daha az kalsiyum tüketenlerin serum kalsitriol düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu grupta prostat kanseri riskinin, günde 600 mg kalsiyum tüketen gruba göre %32 daha düşük olduğu saptanmıştır (103).

Bu bulgulara paralel olarak, 47.781 erkek üzerinde yapılan bir başka çalışmada diyetle

yüksek oranda kalsiyum tüketmenin ileri evre (RR: 2.9) ve metastatik (RR: 4.6) prostat kanseri riskini artırdığı da gösterilmiştir (104).

Sonuç olarak diyetle kalsiyum ve D vitamini düzeyleri ile prostat kanseri riski arasında belirgin bir ilişkinin var olduğu düşünülmektedir.

Özetle, prostat kanserli erkeklerde BPH bulunan ya da hiç bir malign hastalığı olmayan erkeklere oranla prostat dokusunda gözlenen artmış serbest radikal hasarının prostat kanseri gelişimi ve/veya progresyonunda rolü olduğu düşünülmektedir.

Bu nedenle, antioksidan özellikleri olan pek çok besin prostat kanseri açısından koruyucu bir etki yapabilir. Ancak faydalı etkilerin tamamını antioksidan özellikler ile açıklamak mümkün değildir. Yaşam stili ve beslenme alışkanlıklarında yapılan değişikliklerin kalp hastalıklarının önlenmesindeki öneminin gösterilmesinden sonra, özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalar ile benzeri bir olumlu değişikliğin prostat kanseri için de sağlanabileceği gösterilmiştir. Ancak hala bilinmeyen pek çok nokta mevcuttur ve faydalı etkilerin moleküler mekanizmalarını açığa kavuşturacak çalışmalara, daha etkili beslenme biçimlerinin ve yeni ilaç tedavilerinin geliştirilmesi açısından ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Pienta KJ, Goodson JA, Esper PS. Epidemiology of prostate cancer: molecular and environmental clues. *Urology*, 1996; 48: 676-683.
2. Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus United States. *Int J Epidemiol*, 20: 76-81, 1991.
3. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 63: 963-966, 1991.
4. Grundy SM, Denke MA. Dietary Influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res*, 31: 1149-1172, 1990.
5. Lee MM, Wang RT, Hsing AW, Gu FL, Wang T, Spitz M. Case control study of diet and prostate cancer in China. *Cancer Causes Control*, 9: 545-552, 1998.
6. Hill P, Wynder EL, Garnes H, Walker AR. Environmental factors, hormone status and prostatic cancer. *Prev Med*, 9:657-666, 1980.
7. Connolly JM, Coleman M, Rose DP. Effects of dietary fatty acids on DU 145 human prostate cancer cell growth in athymic nude mice. *Nutr Cancer*, 29: 114-119, 1997.
8. West DW, Slattery ML, Robinson LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control*, 2: 85-94, 1991.
9. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer*, 58: 2363-2371, 1986.
10. Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, Adami HO, Engholm G, Englund A, et al. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study

among 135,006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:385-9.

11. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979;32: 563-76.
12. Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW, et al. Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 1985;6:7-17.
13. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85: 1571-9.
14. Michaud DS, Augustsson K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2001;12:557-67.
15. Guillen-Sans R, Guzman-Chozas M. The thiobarbituric acid (TBA) reaction in foods: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1998;38:315-30.
16. Bairati I, Meyer F, Fradey Y, et al. Dietary fat and advanced prostate cancer. *J Urol*, 159: 1271-1275, 1998.
17. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999;83:217-44.
18. Willis MS, Wians FH Jr. The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances. *Clinica Chimica Acta* 330 (2003) 57-83
19. Freeman VL, Meydani M, Yong S, Pyle J, Wan Y, Arvizu-Durazo R, et al. Prostatic levels of tocopherols, carotenoids, and retinol in relation to plasma levels and self-reported usual dietary intake. *Am J Epidemiol* 2000;151: 109-18.
20. Sharp RM, Bello-DeOcampo D, Quader ST, Webber MM. N-(4-hydroxyphenyl) retinamide (4-HPR) decreases neoplastic properties of human prostate cells: an agent for prevention. *Mutat Res* 2001;496:163-70.
21. Sigounas G, Anagnostou A, Steiner M. DL-alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997;28:30-5.
22. Hartman TJ, Dorgan JF, Virtamo J, Tangrea JA, Taylor PR, Albanes D. Association between serum alpha-tocopherol and serum androgens and estrogens in older men. *Nutr Cancer* 1999;35:10-5.
23. Daviglus ML, Dyer AR, Persky V, Chavez N, Drum M, Goldberg J, et al. Dietary beta-carotene, vitamin C, and risk of prostate cancer: results from the Western Electric Study. *Epidemiology* 1996;7:472-7.
24. Holden JM, Eldridge AL, Beecher GR, Buzzard IM, Bhagwat SA, Davis CS, et al. Carotenoid content of US foods: an update of the database. *J Food Compos Anal* 1999;12: 169-96.
25. Krinsky NI. The antioxidant and biological properties of the carotenoids. *Ann NY Acad Sci* 1998; 854:443-7.
26. Kotake-Nara E, Kushiro M, Zhang H, Sugawara T, Miyashita K, Nagao A. Carotenoids affect proliferation of human prostate cancer cells. *J Nutr* 2001; 131:3303-6.
27. Burton GW, Ingold KU. Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science* 1984; 224:569-73.
28. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:317-31.
29. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks FM, Hennekens CH, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999;59:1225-30.
30. Norris AE, Jackson RT, Sharpe SJ, Skeaff CM. Prostate cancer and dietary carotenoids. *Am J*

- Epidemiol 2000; 151:119– 23.
31. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:391– 8.
 32. Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, et al. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation *Clinica Chimica Acta* 330 (2003) 57–83 76
 33. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987; 1:441– 5.
 34. Combs Jr GF. The vitamins. Fundamental aspects in nutrition and disease. San Diego: Academic Press; 1998.
 35. Lotan R. Effects of vitamin A and its analogs (retinoids) on normal and neoplastic cells. *Biochim Biophys Acta* 1980; 605:33– 91.
 36. Sharp RM, Bello-DeOcampo D, Quader ST, Webber MM. N-(4-hydroxyphenyl) retinamide (4-HPR) decreases neoplastic properties of human prostate cells: an agent for prevention. *Mutat Res* 2001; 496:163– 70
 37. Pienta KJ, Esper PS, Zwas F, Krzeminski R, Flaherty LE. Phase II chemoprevention trial of oral fenretinide in patients at risk for adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:36– 9.
 38. Kolonel LN, Hankin JH, Yoshizawa CN. Vitamin A and prostate cancer in elderly men: enhancement of risk. *Cancer Res* 1987; 47: 2982– 5.
 39. Pasquali D, Thaller C, Eichele G. Abnormal level of retinoic acid in prostate cancer tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2186– 91.
 40. Rohan TE, Howe GR, Burch JD, Jain M. Dietary factors and risk of prostate cancer: a case – control study in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 1995;6:145–54.
 41. Willis MS, Wians FH Jr. The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances *Clinica Chimica Acta* 330 (2003) 57–83
 42. Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN. Gammatocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:714– 22.
 43. Combs Jr GF. The vitamins. Fundamental aspects in nutrition and disease. San Diego: Academic Press; 1998.
 44. Ricciarelli R, Zingg JM, Azzi A. Vitamin E 80th anniversary: a double life, not only fighting radicals. *IUBMB Life* 2001; 52:71– 6.
 45. Sigounas G, Anagnostou A, Steiner M. DL-alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997; 28:30 – 5.
 46. Hartman TJ, Dorgan JF, Virtamo J, Tangrea JA, Taylor PR, Albanes D. Association between serum alpha-tocopherol and serum androgens and estrogens in older men. *Nutr Cancer* 1999; 35:10– 5.
 47. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:440– 6.
 48. Hartman TJ, Albanes D, Pietinen P, Hartman AM, Rautalahti M, Tangrea JA, et al. The association between baseline vitamin E, selenium, and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:335 – 40.
 49. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:893 – 9.
 50. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, et al. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *Natl Cancer Inst* 2000; 92:2018– 23.
 51. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. J Urol* 2001; 166:1311– 5.
 52. May JM. Is ascorbic acid an antioxidant for the plasma membrane? *FASEB J* 1999; 13: 995–1006.
 53. Mehlhorn RJ, Sumida S, Packer L. Tocopheroxyl radical persistence and tocopherol consumption in liposomes and in vitamin E-enriched rat liver mitochondria and microsomes. *J Biol Chem* 1989; 264:13448–52.
 54. May JM. Is ascorbic acid an antioxidant for the plasma membrane? *FASEB J* 1999; 13: 995– 1006.
 55. Nomura AM, Kolonel LN, Hankin JH, Yoshizawa CN. Dietary factors in cancer of the lower urinary tract. *Int J Cancer* 1991;48:199– 205.
 56. Daviglius ML, Dyer AR, Persky V, Chavez N, Drum M, Goldberg J, et al. Dietary beta-carotene, vitamin C, and risk of prostate cancer: results from the Western Electric Study. *Epidemiology* 1996;7:472– 7.
 57. Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K, Patterson RE. Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:887 – 92.
 58. Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC– Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet* 2001; 357: 657–63.
 59. Pennington JA, Schoen SA. Total diet study: estimated dietary intakes of nutritional elements, 1982– 1991. *Int J Vitam Nutr Res* 1996; 66:350– 62.
 60. Criqui MH, Bangdiwala S, Goodman DS, Blaner WS, Morris JS, Kritchevsky S, et al. Selenium, retinol, retinol-binding protein, and uric acid. Associations with cancer mortality in a population-based prospective case–control study. *Ann Epidemiol* 1991; 1:385–93.
 61. Hardell L, Degerman A, Tomic R, Marklund SL, Bergfors M. Levels of selenium in plasma and glutathione peroxidase in erythrocytes in patients with prostate cancer or benign hyperplasia. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4:91– 5.
 62. Clark LC, Combs Jr GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA* 1996; 276:1957 – 63.
 63. Fleet JC. Dietary selenium repletion may reduce cancer incidence in people at high risk who live in areas with low soil selenium. *Nutr Rev* 1997; 55:277– 9.
 64. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1219– 24.
 65. Ghadirian P, Maisonneuve P, Perret C, Kennedy G, Boyle P, Krewski D, et al. A case– control study of toenail selenium and cancer of the breast, colon, and prostate. *Cancer Detect Prev* 2000; 24:305– 13.
 66. Morand C, Crespy V, Manach C, Besson C, Demigne C, Remesy C. Plasma metabolites of quercetin and their antioxidant properties. *Am J Physiol* 1998; 275:R212– 9.
 67. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999; 35:377– 87.
 68. Thompson LU, Robb P, Serraino M, Cheung F. Mammalian lignan production from various foods. *Nutr Cancer* 1991; 16: 43– 52.
 69. Mazur W. Phytoestrogen content in foods. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1998;12: 729–42.
 70. Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppel G, Verhagen H, van den Brandt PA. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:733–48.
 71. DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH, Meeker R, Licitra E, Rafi MM, et al. Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPEs) in prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:785– 91.
 72. Mitchell JH, Duthie SJ, Collins AR. Effects of phytoestrogens on growth and DNA integrity in human prostate tumor cell lines: PC-3 and LNCaP. *Nutr Cancer* 2000; 38:223– 8.
 73. Peterson G, Barnes S. Genistein and biochanin A inhibit the growth of human prostate cancer cells but not epidermal growth factor receptor tyrosine autophosphorylation. *Prostate* 1993;22:335–45.
 74. Zhou JR, Guggen ET, Tanaka T, Guo Y, Blackburn GL, Clinton SK. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. *J Nutr* 1999;129:1628– 35.
 75. Onozawa M, Fukuda K, Ohtani M, Akaza H, Sugimura T, Wakabayashi K. Effects of soybean isoflavones on cell growth and apoptosis of the human prostatic cancer cell line LNCaP. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:360– 3.
 76. Montironi R, Mazzucchelli R, Marshall JR, Bartels PH. Prostate cancer prevention: review of target populations, pathological biomarkers, and chemopreventive agents. *J Clin Pathol* 1999;52:793– 803.
 77. Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997;17:353–81.
 78. Severson RK, Nomura AM, Grove JS, Stemmermann GN. A prospective study of demographics, diet, and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1989;49:1857– 60.
 79. Hebert JR, Hurlley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1637– 47.
 80. Adlercreutz H. Epidemiology of phytoestrogens. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1998;12:605–23.
 81. Morse MA, Stoner GD. Cancer chemoprevention: principles and prospects. *Carcinogenesis* 1993;14:1737–46.
 82. Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 1997; 278: 1073– 7.
 83. Wattenberg LW. An overview of chemoprevention: current status and future prospects. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216: 133–41.
 84. Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:5258– 65.
 85. Yang CS, Wang ZY. Tea and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1038– 49.
 86. Kada T, Kaneko K, Matsuzaki S, Matsuzaki T, Hara Y. Detection and chemical identification of natural bio-antimutagens. A case of the green tea factor. *Mutat Res* 1985;150: 127– 32.
 87. Klein RD, Fischer SM. Black tea polyphenols inhibit IGF-I-induced signaling through Akt in normal prostate epithelial cells and Du145 prostate carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2002;23:217– 21.
 88. Plumb GW, De Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, Cheyner V, Williamson G. Antioxidant properties of catechins and proanthocyanidins: effect of polymerisation,

- galloylation and glycosylation. *Free Radic Res* 1998;29:351–8.
89. Agarwal C, Sharma Y, Agarwal R. Anticarcinogenic effect of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in human prostate carcinoma DU145 cells: modulation of mitogenic signaling and cell-cycle regulators and induction of G1 arrest and apoptosis. *Mol Carcinog* 2000;28:129–38.
90. Lin R, Nagai Y, Sladek R, Bastien Y, Ho J, Petrecca K, et al. Expression profiling in squamous carcinoma cells reveals pleiotropic effects of vitamin D(3) analog EB1089 signaling on cell proliferation, differentiation, and immune system regulation. *Mol Endocrinol* 2002;16:1243–56.
91. Feldman D, Skowronski RJ, Peehl DM. Vitamin D and prostate cancer. *Adv Exp Med Biol* 1995;375:53–63.
92. Ma J, Stampfer MJ, Gann PH, Hough HL, Giovannucci E, Kelsey KT, et al. Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States physicians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:385–90.
93. Gann PH, Ma J, Hennekens CH, Hollis BW, Haddad JG, Stampfer MJ. Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:121–6.
94. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990;10:1307–11.
95. Corder EH, Guess HA, Hulka BS, Friedman GD, Sadler M, Vollmer RT, et al. Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:467–72.
96. Corder EH, Friedman GD, Vogelmann JH, Orentreich N. Seasonal variation in vitamin D, vitamin D-binding protein, and dehydroepiandrosterone: risk of prostate cancer in black and white men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4: 655–9.
97. Ma J, Stampfer MJ, Gann PH, Hough HL, Giovannucci E, Kelsey KT, et al. Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States physicians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:385–90.
98. Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Urol* 1998;159:2035–9.
99. Hegarty NJ, Fitzpatrick JM, Richie JP, Scardino PT, deVere White RW, Schroder FH, et al. Future prospects in prostate cancer. *Prostate* 1999;40: 261–8.
100. Grant WB. Calcium, lycopene, vitamin D and prostate cancer. *Prostate* 2000;42:243.
101. Grant WB. An ecologic study of dietary links to prostate cancer. *Altern Med Rev* 1999;4:162–9.
102. Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, Goldbohm RA. Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 1999;80: 1107–13.
103. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:549–54.
104. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998;58:442–7.