



**UNIVERSIDAD JUAN AGUSTÍN MAZA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN**  
**LICENCIATURA EN NUTRICIÓN**

**“ROL HORMONOMODULADOR DE LOS VEGETALES  
CRUCÍFEROS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA”**

**“HORMONOMODULATORY ROLE OF CRUCIFEROUS  
VEGETABLES IN PROSTATE CANCER”**

**Alumno: Lara Sofía Rey Echalecu**

**Profesora titular: Lic. Esp. Cecilia Llaver**

**Tutora: Dra. Constanza López Fontana**

**Prof. de Metodología: Dra. Susana Gallar**

**MENDOZA, AÑO 2019**

## **PÁGINA DE INFORMACIÓN INSTITUCIONAL**

Mediante el presente Trabajo Final Integrador y la presentación oral del mismo aspiro al título de Licenciada en Nutrición.

Alumno: Lara Sofía Rey. DNI: 38.760.378, Matrícula: 2.402

Fecha del examen final:

Calificación:

Docentes del Tribunal Evaluador:

## **DEDICATORIA**

A mi mamá, una mujer increíble, fuerte y con un corazón gigante, que me ha acompañado, consolado, alentado a dar lo mejor de mí en toda la carrera y en la vida. Todo lo que he logrado es gracias a ella. A mi hermano, que me ha enseñado a ser más fuerte y a luchar por lo que quiero. Los quiero con toda mi alma.

A mis abuelos, que me han dado todo por sobre todas las cosas un amor incondicional, desde bebé cuando me tuvo en brazos mi abuelo. Sin ellos no habría podido terminar esta etapa. Han sido unos pilares y son unas de las personas más importantes en mi vida y siempre lo van a ser.

## **AGRADECIMIENTOS**

Le agradezco profundamente a mi tutora de tesina Dra. Constanza López Fontana, quien no sólo me ha ayudado, enseñado y guiado, sino también se ha convertido en un ejemplo para mí de profesional y espero algún día poder llegar a ser como ella.

Les agradezco a la Profesora titular Esp. Lic. Cecilia Llaver, a la Profesora de Metodología Dra. Susana Gallar y a la Dr. Emilia Raimondo por sus aportes y comentarios acertados para mejorar mi trabajo.

Les agradezco a todos los profesionales que trabajan en el Laboratorio 4 del Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo por recibirme y brindarme su apoyo con mi tesis.

Les agradezco a los profesionales médicos y bioquímicos que participaron en este estudio, seleccionando a los pacientes y realizando las extracciones sanguíneas.

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de próstata ha sido considerado la neoplasia de mayor incidencia en varones en la Argentina hasta el año 2018. Los alimentos y la nutrición son uno de los factores más relevantes en la tumorigénesis. Hay alimentos y principalmente nutrientes y fitoquímicos que se evalúan por sus posibles efectos protectores. Dentro de ellos, los componentes bioactivos de los vegetales crucíferos, tendrían un rol modulador de las hormonas sexuales estrógeno y testosterona y hormonas tiroideas, que se consideran factores que influyen en el desarrollo de cáncer de próstata. **Objetivo:** Determinar la influencia del consumo de vegetales crucíferos sobre los valores sanguíneos de hormonas sexuales, tiroideas y antígeno prostático específico de un grupo de varones de 45 a 80 años seleccionados de una consulta urológica de la provincia de Mendoza. **Método y/o materiales:** la nutricionista autora realizó los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos, además de la valoración antropométrica a los pacientes en estudio y conjuntamente se les realizó una extracción sanguínea para analizar los valores de hormonas sexuales, tiroideas y antígeno prostático específico. **Resultados:** fue significativamente mayor el consumo de vegetales crucíferos en los pacientes sin patología prostática, y también fueron menores los niveles de hormonas sexuales y tiroideas en los pacientes con mayor consumo de los compuestos bioactivos de los vegetales crucíferos. **Conclusión:** no se corrobora la hipótesis, ya que los vegetales crucíferos regulan los niveles circulantes de testosterona, estradiol y T4. Pero cuyos efectos no se traducen en cambios en el antígeno prostático específico.

Palabras claves: Cáncer de próstata-vegetales crucíferos-testosterona-estrógenos-hormonas tiroideas

## SUMMARY

**Introduction:** Prostate cancer has been considered the most frequent malignancy in men in Argentina until 2018. Food and nutrition are one of the most relevant factors in tumorigenesis. There are foods and mainly nutrients and phytochemicals that are evaluated for their possible protective effects. Among them, the bioactive components of cruciferous vegetables, would have a modulating role of the sex hormones estrogen and testosterone and thyroid hormones, which are considered factors that influence the development of prostate cancer. **Objective:** To determine the influence of the consumption of cruciferous vegetables on blood values of sex hormones, thyroid hormones and prostate specific antigen of a group of males aged 45 to 80 years selected from a urological clinic in the province of Mendoza. **Method and / or materials:** The author carried out the food frequency questionnaire, in addition to the anthropometric assessment to the patients in the study and then they underwent a blood extraction to analyze the values of sexual hormones, thyroid and prostate specific antigen. **Results:** the consumption of cruciferous vegetables was significantly higher in the patients without prostatic pathology, and the levels of sexual and thyroid hormones were lower in the patients with greater consumption of the bioactive compounds of the cruciferous vegetables. **Conclusion:** The hypothesis is not corroborated, since cruciferous vegetables regulate the circulating levels of testosterone, estradiol and T4. But whose effects do not translate into changes in the prostate specific antigen.

Keywords: Prostate cancer-cruciferous vegetables-testosterone-estrogens-thyroid hormones

## Contenido

INTRODUCCIÓN .....	8
<b>CAPÍTULO N° 1: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>11</b>
Cáncer de Próstata .....	11
Glándula Prostática.....	11
Cáncer de Próstata .....	12
Epidemiología .....	13
Características.....	13
Diagnóstico.....	14
Clasificación .....	16
Etiología .....	17
Factores endógenos .....	17
Factores exógenos.....	19
Influencia de la alimentación en la carcinogénesis prostática .....	22
Quimioprevención .....	23
Vegetales Crucíferos .....	24
Glucosinolatos .....	25
Factores que influyen en el contenido de Glucosinolatos .....	25
Metabolismo de los Glucosinolatos .....	29
Diindolilmetano .....	31
ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN .....	32
<b>CAPÍTULO N° 2: DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>34</b>
<b>CAPÍTULO N° 3: ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
Descripción de la Población .....	43
Descripción según la valoración antropométrica .....	44
Descripción según la Valoración de la ingesta.....	46
Consumo de energía y macronutrientes .....	46
Micronutrientes .....	48
Consumo por grupos de alimentos.....	49
Descripción según valores hormonales.....	61
CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES .....	63
CONCLUSIÓN.....	68
BIBLIOGRAFIA.....	73
ANEXOS .....	83

## **ÍNDICE DE ILUSTRACIONES**

<b>Ilustración 1.</b> Anatomía por zonas de la próstata: las tres zonas glandulares de la próstata y el estroma fibromuscular anterior. Extraída de Hiperplasia benigna de la próstata por L. Bastien y colaboradores (17).....	11
<b>Ilustración 2.</b> Cáncer de próstata. Tomada de <a href="https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/what-is-prostate-cancer.html">https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/what-is-prostate-cancer.html</a> (15).....	12
<b>Ilustración 4.</b> Metabolismo de los Glucosinolatos. Higdon, Jane PD. Cruciferous Vegetables/Linus Pauling Institute/Oregon State University (65).....	29
<b>Ilustración 5.</b> Edades según la presencia o no de patología prostática. ....	44
<b>Ilustración 6.</b> Porcentaje de pacientes que presentaron peso normal, sobrepeso y obesidad de la población en estudio.....	45
<b>Ilustración 7.</b> Distribución de macronutrientes.....	48
<b>Ilustración 8.</b> Porcentaje que aportan la leche, yogur y queso del total de lácteos por día.....	50
<b>Ilustración 9.</b> Consumo promedio de leche, queso y yogur en gramos por día. ....	50
<b>Ilustración 10.</b> Porcentaje que corresponde a cada vegetal del consumo de vegetales total por día. ....	51
<b>Ilustración 11.</b> Consumo promedio diario de todos los vegetales en gramos por día. ....	51
<b>Ilustración 12.</b> Porcentaje que cada vegetal crucífero aporta del consumo promedio diario de vegetales crucíferos. ....	52
<b>Ilustración 13.</b> Consumo promedio de vegetales crucíferos gramos por día. ....	52
<b>Ilustración 14.</b> Porcentaje que cada fruta aporta al consumo promedio de frutas por día.....	53
<b>Ilustración 15.</b> Consumo promedio diario de todas las frutas en gramos por día.....	53
<b>Ilustración 16.</b> Porcentaje que cada tipo de carne aporta al consumo promedio de carnes por día.....	54
<b>Ilustración 17.</b> Consumo promedio de carnes en gramos por día.....	54
<b>Ilustración 18.</b> Porcentaje que cada tipo de alimento rico en grasa aporta al consumo promedio total de estos alimentos.....	55
<b>Ilustración 19.</b> Consumo promedio diario de alimentos ricos en grasas en gramos por día.....	55
<b>Ilustración 20.</b> Porcentaje que cada cereal aporta al consumo promedio diario de cereales. ....	56
<b>Ilustración 21.</b> Consumo promedio diario de cereales en gramos por día.....	56
<b>Ilustración 22.</b> Consumo de vegetales crucíferos promedio según la presencia o no de patología prostática.....	57
<b>Ilustración 23.</b> Consumo promedio de zapallo y zanahoria en pacientes sin enfermedad prostática y pacientes que sí poseen enfermedad prostática. ....	58
<b>Ilustración 24.</b> Consumo promedio de frutas según la presencia o no de patología prostática. ....	58
<b>Ilustración 25.</b> Consumo promedio de frutas secas según la presencia o no de patología prostática.....	59
<b>Ilustración 26.</b> Aporte de calcio promedio de los pacientes según centro médico. ....	59
<b>Ilustración 27.</b> Consumo promedio de aceite de oliva según centro médico.....	60
<b>Ilustración 28.</b> Consumo promedio de palta según centro médico.....	60
<b>Ilustración 29.</b> Consumo de cereales según centro médico. ....	60
<b>Ilustración 30.</b> Consumo de mate promedio según centro médico.....	60

<b>Ilustración 31.</b> Niveles de PSA promedio según la presencia o no de patología prostática. Elaboración propia.....	63
<b>Ilustración 32.</b> Correlación entre el IMC y la testosterona.....	64
<b>Ilustración 33.</b> Correlación GLS y testosterona.....	65
<b>Ilustración 34.</b> Correlación GLS y estradiol.....	65
<b>Ilustración 35.</b> Correlación GLS y T4 total. ....	65
<b>Ilustración 36.</b> <i>Correlación glucobrassicina y testosterona.</i> .....	66
<b>Ilustración 37.</b> Correlación glucobrassicina y estradiol. ....	66
<b>Ilustración 38.</b> Correlación Glucobrassicina y T4 total.....	67
<b>Ilustración 39.</b> <i>Efecto de la cocción sobre la disponibilidad de glucosinolatos. Nugrahedí PY, Verkerk R, Widianarko B, Dekker M. A Mechanistic Perspective on Process-Induced Changes in Glucosinolate Content in Brassica Vegetables: A Review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2015;55(6):823–38.....</i>	83

## **ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> Dieta, nutrición, actividad física y CaP. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, physical activity and prostate cancer. 2018. Available from: dietcancerreport.org (52). ....	21
<b>Tabla 2.</b> Glucosinolatos individuales en los vegetales crucíferos. Steinbrecher A, Linseisen J. Dietary intake of individual glucosinolates in participants of the EPIC-Heidelberg cohort study. Ann Nutr Metab. 2009;54(2):87-96 (67). ....	26
<b>Tabla 3.</b> Valores de referencia de IMC. Valoración nutricional en el anciano, Sociedad española de nutrición parenteral y enteral (SENPE) (86). ....	36
<b>Tabla 4.</b> Valores de referencia de porcentaje de grasa corporal. Manual de la Balanza Omron. ....	37
<b>Tabla 5.</b> Valores de referencia de músculo esquelético. Manual de la Balanza Omron. ....	37
<b>Tabla 6.</b> Valores de referencia de grasa visceral. Manual de la Balanza Omron. ....	38
<b>Tabla 7.</b> Valores de referencia de las hormonas. Extraídas de los análisis de laboratorio de los centros de Maipú y Ciudad. ....	41
<b>Tabla 8.</b> Variables antropométricas con sus medias generales, y sus valores según la presencia o no de patología prostática y según la clínica. ....	46
<b>Tabla 9.</b> Valores hormonales con sus medias generales, y los valores en aquellos pacientes que presentan o no pat. prostática y según la clínica. ....	61



## INTRODUCCIÓN

En esta tesina de grado, se abordó el tema del rol hormonomodulador de los vegetales crucíferos en el Cáncer de Próstata (CaP).

El CaP sigue siendo la neoplasia de mayor incidencia en varones en la Argentina hasta el año 2018 (1). La próstata fue uno de los principales sitios tumorales responsables de la mayor mortalidad en hombres durante el año 2013 en Argentina (2). Según el Registro de Tumores del Ministerio de Bienestar Social de la Provincia de Mendoza, 2.346 varones son diagnosticados con cáncer al año siendo el más frecuente el CaP con un 17% (3).

El crecimiento y el desarrollo prostático normal requieren la acción coordinada de diversas hormonas, entre ellas los andrógenos y los estrógenos (4, 5). Ambos esteroides sexuales favorecen la proliferación, invasión y migración de células tumorales prostáticas in vitro e in vivo (6 ,7). En cambio, el rol de las hormonas tiroideas (HT) en el CaP está poco explorado (4).

El proceso tumoral es complejo y requiere la presencia de factores endógenos (como las hormonas anteriormente nombradas), solos o combinados, con factores exógenos (ambientales y estilo de vida). Siendo los últimos responsables del 80 a 90% de las neoplasias y un 35% se relaciona con la alimentación (8).

Lo previamente descrito sumado a que es un carcinoma de evolución lenta con un período de latencia de décadas lo convierte en un blanco ideal para realizar quimioprevención (9,10). Uno de los alimentos que poseen efecto protector contra el CaP son los vegetales crucíferos. Estos ejercerían sus propiedades antiproliferativas y anticancerígenas regulando las hormonas andrógenos, estrógenos y HT y sus receptores, a través de las siguientes vías:

- 1) Andrógenos: descendiendo los niveles de testosterona en sangre (11) e inhibiendo la expresión y traslocación al núcleo del receptor de andrógenos (AR) (12).

- 2) Estrógenos: mejorando su metabolismo, incrementando los metabolitos antiestrogénicos y antiproliferativos, y disminuyendo los que presentan efectos contrarios. Afectando también a los receptores de estrógenos (RE), impidiendo la transcripción de genes de respuesta a estrógenos e incrementando la degradación proteica del receptor de estrógenos alfa (RE $\alpha$ ) (7).
- 3) HT: Inhibiendo la incorporación del yodo a la glándula tiroides y, consecuentemente, la síntesis de tiroxina (T4) (13).

Estos efectos se han evaluado pero con dosis establecidas y con componentes bioactivos de mejor absorción. Han sido utilizados principalmente en estudios preclínicos y en animales de laboratorio con pocos ensayos clínicos en humanos (14). Por ello, sería necesario primero indagar el consumo de estos vegetales en los varones de Mendoza y determinar su influencia sobre las hormonas. Lo que puede lograrse a través del planteo de las siguientes preguntas:

- ¿Cómo es el consumo de vegetales crucíferos en la población masculina seleccionada de Mendoza?
- ¿Cómo es la composición corporal de los sujetos en estudio?
- ¿Cómo son los niveles sanguíneos de estrógenos, testosterona, HT y de antígeno prostático específico (PSA de las siglas en inglés *Prostatic Specific Antigen*) de los pacientes?
- ¿Cómo influye el consumo de vegetales crucíferos de los pacientes masculinos sobre sus niveles hormonales y de PSA?

Derivados de estos interrogantes surgen los objetivos de la investigación.

### **Objetivo general**

Determinar la influencia del consumo de vegetales crucíferos sobre los valores sanguíneos de hormonas sexuales, tiroideas y PSA de un grupo de varones de

45 a 80 años seleccionados de una consulta urológica de la provincia de Mendoza.

Los objetivos específicos son:

- Evaluar la composición corporal de los sujetos en estudio a través de antropometría directa e indirecta.
- Establecer el consumo de vegetales crucíferos mediante un cuestionario de frecuencia de consumo en una población masculina de Mendoza.
- Determinar los niveles circulantes de estrógeno, testosterona, HT y de PSA.
- Analizar y comparar todos los resultados obtenidos a fin de caracterizar la influencia del consumo de vegetales crucíferos sobre los niveles hormonales y de PSA.

La presente investigación reviste suma importancia y relevancia social, ya que en caso de corroborarse el efecto de los vegetales crucíferos sobre las hormonas sexuales y tiroideas, podría impulsar más estudios que intenten demostrar su posible rol protector en el CaP.

Para dar cumplimiento a los objetivos propuestos se han destinado tres capítulos. En el primer capítulo, se realizó un marco teórico con investigaciones anteriores, una revisión de los conceptos más importantes del CaP como su definición, epidemiología, características, diagnóstico, etiología y, luego, una descripción de los vegetales crucíferos y su posible efecto sobre las hormonas y el CaP. El segundo capítulo se centra en la metodología, es decir, en el tipo de estudio y diseño, la hipótesis planteada y sus respectivas variables. En el último capítulo se analizarán los datos obtenidos de los cuestionarios de frecuencia de consumo; los análisis de laboratorio y de la composición corporal. Finalmente, se muestra la conclusión, recomendaciones y perspectivas futuras de la presente investigación.

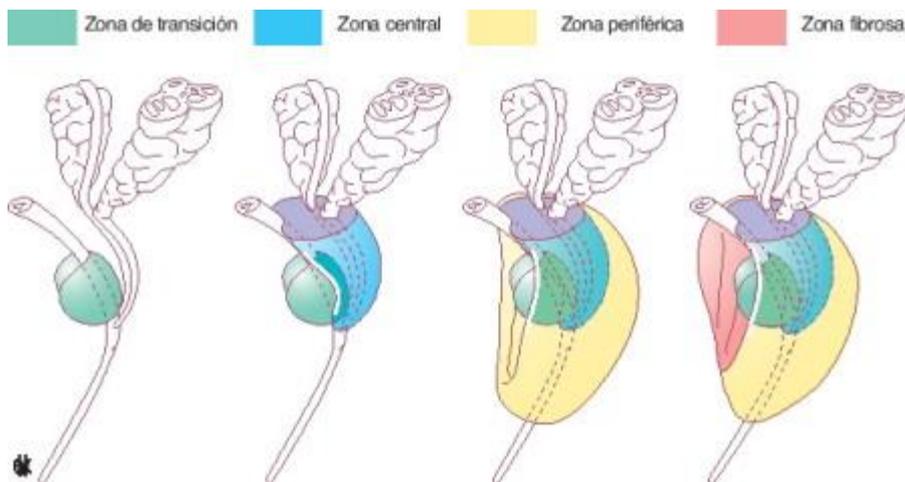
# CAPÍTULO N° 1: MARCO TEÓRICO

## Cáncer de Próstata

### Glándula Prostática

La próstata es una glándula ubicada por debajo de la vejiga, directamente detrás del hueso púbico y delante del recto. Las vesículas seminales se encuentran posterior a la próstata y son las que contribuyen a la mayor parte del fluido seminal. La uretra que es el conducto que lleva la orina y el semen atraviesa el centro de la glándula. Aproximadamente, tiene el tamaño de una nuez y pesa entre unos 18 a 20 gramos en los adultos (15). Consta de dos regiones: una glandular (que constituye el 70% de la próstata) y otra no glandular (30%).

Anatómicamente, Mc Neal en 1981 (16) definió a la próstata como una glándula compuesta por 4 zonas diferentes en histología y anatomía (ilustración 1). Estas son: periférica (70% del tejido glandular), central (25%), de transición (75%) y la zona anterior fibromuscular (estroma). La que resulta de mayor interés en el CaP es la zona periférica localizada en el área postrolateral de la glándula, ya que allí se originan casi todos los carcinomas (18).

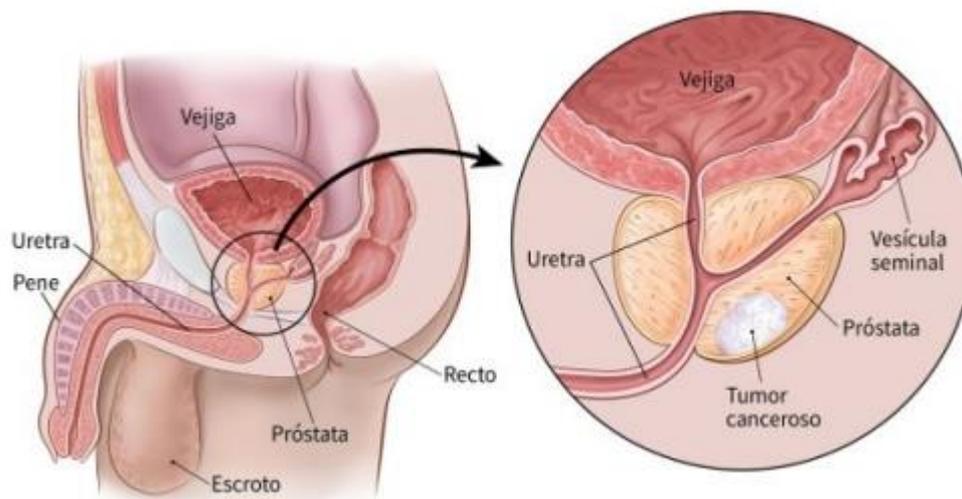


**Ilustración 1.** Anatomía por zonas de la próstata: las tres zonas glandulares de la próstata y el estroma fibromuscular anterior. Extraída de *Hiperplasia benigna de la próstata* por L. Bastien y colaboradores (17).

Microscópicamente está compuesta por una abundante cantidad de ácidos, que son sacos productores de fluido, conductos y tejido de soporte fibroso y muscular.

## Cáncer de Próstata

El CaP es un cáncer ubicado en la glándula prostática (ilustración 2). La mayoría de los casos de CaP (95%) se manifiestan como adenocarcinomas, es decir, surgen del epitelio glandular (20). Otros tipos de cáncer son más raros como los tumores de células pequeñas, carcinomas acinares intralobulares, carcinomas ductales, carcinomas de células claras y carcinomas mucinosos (19).



**Ilustración 2.** Cáncer de próstata. Tomada de <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/what-is-prostate-cancer.html> (15).

En los adenocarcinomas prostáticos ocurren alteraciones genéticas y epigenéticas en las células del epitelio glandular normal dando origen a lesiones preneoplásicas y, subsecuentemente, a carcinoma invasivo (10).

## Epidemiología

De acuerdo a las estadísticas de Globocan del año 2018 (21), el CaP se ubicó en el 4° lugar de cánceres más comunes en ambos sexos combinados en el mundo, y en 2° lugar de los cánceres en varones. Existen marcadas diferencias según las regiones del mundo, en Europa y América del Norte las tasas de incidencia continúan siendo más altas que en los países asiáticos. Sin embargo, en hombres orientales que han emigrado a EEUU, el riesgo de padecer dicho tumor aumenta tras dos generaciones, lo que sugiere la influencia de factores exógenos en el desarrollo del tumor. En las regiones menos desarrolladas como América Latina y el Caribe y África, las tasas de incidencia también son relativamente altas (22). En Argentina es muy prevalente ya que se ubica en el 4° lugar de casos nuevos en 2018 dentro de la región de América Latina y el Caribe (21); y fue el cáncer más diagnosticado en varones en el mismo año (1). A su vez, es la 5° causa de muerte por cáncer en varones (21).

## Características

El CaP se presenta con mayor frecuencia en la edad avanzada, cuya mediana de diagnóstico es de 66 años (23). Es una enfermedad con una biología e historia natural variable y aún poco conocidas. En general, hay dos formas de presentación del CaP: una, con un crecimiento tumoral lento e indolente del cual el paciente muere con la neoplasia y no por ella; y la otra, con mayor agresividad exhibiendo mayor mortalidad. Los tumores suelen ser multifocales y heterogéneos en los patrones de diferenciación (24).

Se cree que lesiones premalignas incorporadas dentro del término neoplasia prostática intraepitelial (PIN de las siglas en inglés *prostatic intraepithelial neoplasia*) preceden al carcinoma ya que pueden encontrarse adyacente a ellos (18). Esta condición es definida como la presencia de células epiteliales citológicamente activas o displásicas con glándulas y ácinos con apariencia benigna. Se han descrito 3 grados diferentes: grado 1 (leve), grado 2 (moderado), y grado 3 (severo). El grado 2 y 3 se consideran como alto grado. Otras lesiones son las proliferaciones acinares pequeñas atípicas (ASAP de las

siglas en inglés *atypical small acinar proliferation*) las cuales suelen ser erróneamente tomadas como sinónimos de las PIN y se utilizan para describir un grupo de glándulas prostáticas que presentan características arquitectónicas y citológicas de malignidad pero que no son suficientes para diagnosticarlos como carcinomas (25).

Los varones diagnosticados con CaP localizado y en las etapas iniciales es menos probable que presenten sintomatología, ya que, el 70 a 80% de estos cánceres surgen de la zona periférica de la glándula la cual se encuentra alejada de la uretra prostática, evitando así síntomas del tracto urinario inferior (STUI). Incluso cuando el cáncer es localmente avanzado, es decir, aquel que atraviesa la cápsula prostática y afecta a órganos periféricos los varones siguen siendo asintomáticos, pero los STUI como mayor frecuencia de micción, especialmente a la noche, dificultad para comenzar a orinar y un índice de flujo urinario deficiente son más factibles (26).

## Diagnóstico

Los métodos de screening más utilizados son el PSA y tacto rectal (TR). Estos son utilizados para detectar pacientes con riesgo de CaP y serán evaluados rigurosamente en el futuro, ya que no sólo han aportado ventajas como una identificación temprana en un estadio más curable y menor tasa de mortalidad (24) sino también desventajas como un diagnóstico excesivo que lleva a un sobretreatmento de un número de casos de CaP conocidos como indolentes o clínicamente insignificantes que nunca causarían ni síntomas ni afectación de la expectativa de vida (24).

El test de PSA está ampliamente difundido en el mundo, consiste en un examen sanguíneo en donde se miden los valores de esta glicoproteína. Es secretado por las células epiteliales de la glándula prostática, forma parte del volumen del líquido seminal pero puede fugarse a la sangre por distorsión del mismo órgano y tiene una función esencial en la fertilidad ya que libera los gametos masculinos en el tracto reproductivo femenino (27).

Las asociaciones internacionales como la American Urological Association (AUA), European Association of Urology (EAU), y la Sociedad Argentina de

Urología (SAU), recomiendan realizar el test de PSA y TR a partir de los 45 años a hombres que están en riesgo, es decir aquellos que tienen familiares de primer grado con CaP y eventualmente de mama, siempre y cuando tengan una expectativa de vida mayor a 10 años, sino comenzar a los 50 años cuando no presentan antecedentes familiares.

El valor de referencia está ajustado para la edad, debido a que los valores aumentan a medida que pasan los años. En general, el nivel de PSA menor de 4 ng/ml es considerado normal. Aproximadamente 22-30% de los hombres con nivel de PSA entre 4-10 ng/ml tendrán CaP, aumentando a 66% cuando los valores están por encima de 10 ng/ml. Los valores sanguíneos pueden sufrir cambios en casos de agrandamiento de la glándula prostática o hiperplasia prostática benigna (HPB), prostatitis crónica, inflamación, PIN, CaP y otros como instrumentación, trauma, infarto, radiación, eyaculación y andar en bicicleta. Además, se ha observado que a niveles bajos de PSA de 3,1 a 4 ng/ml (lo cual debería ser considerado normal) la prevalencia de CaP es de 26,9%. Por lo que este estudio posee una baja sensibilidad y especificidad (28).

Asimismo, se debe tener presente que el test de PSA debe ser analizado junto con otra información por ejemplo etnia, edad, historia familiar, índice de masa corporal (IMC), presencia de comorbilidades, tamaño de la próstata, examen digital rectal, lecturas previas de PSA, biopsia negativa previa; para que el clínico sea capaz de tomar una decisión con el paciente de realizarse una biopsia (29).

Para que los médicos realicen el diagnóstico definitivo de CaP deben hallar un adenocarcinoma en muestras de biopsias de próstata o en piezas quirúrgicas de adenomectomía o resección transuretral de próstata (RTUP).

En el CaP se presentan varias formas de alteraciones de la arquitectura glandular y de la relación entre ellas y el tejido estromal. Según, varios autores para el diagnóstico histológico de esta enfermedad es necesario tener presentes 3 grandes criterios y otros que se listan debajo:

1-Arquitectónicos: glándulas pequeñas infiltrativas o glándulas cribiformes demasiado largas o irregulares para representar PIN.

2-Una sola capa de células (ausencia de células basales)

3-Características atípicas del núcleo (nuclear and nucleolar agrandamiento, y presencia de nucléolos).

Otros criterios: mucina azul intraluminal, secreciones rosadas amorfas, figuras mitóticas, cristaloides intraluminales, PIN de alto grado adyacente, citoplasma anfófilico. Invasión perineuronal (30).

## Clasificación

Si el CaP es detectado en la biopsia, un examen histológico va a ayudar a identificar cuán bien diferenciado está el tumor; esto se conoce como grados. A través de las características anteriormente nombradas se deriva el Sistema de Clasificación de Gleason (ilustración 3), el cual se desarrolló entre 1966 y 1974 y en los últimos años ha sido modificado en dos ocasiones (2005 y 2014). Se basa en asignar un valor de 1 a 5 a los dos patrones que más se repiten (primero el más común y, luego, el que le sigue); y sumarlos obteniendo el score de Gleason (SG) de 2 a 10. Cabe destacar que valores de SG entre 1 y 5 no son informados en el análisis de anatomía patológica; se comienza a partir del 6 (31).

El concepto de Gleason y Mellinger (32) es otro sistema de gradación histológica usada en los CaP, basada en una escala, que estudia por un lado la anaplasia y por otro la desestructuración de las células. En el año 2016, la OMS aprobó el nuevo sistema de GG que está basado en las observaciones originales de Gleason. Existen 5 grados y se obtienen sumando los dos grados más comunes: grado 1 (GG1: Gleason  $\leq 6$ ); grado 2 (GG2: Gleason  $3 + 4 = 7$ ); grado 3 (GG3: Gleason  $4 + 3 = 7$ ); grado 4 (GG4: Gleason 8), y grado 5 (GG5: Gleason 9-10). Los GG1 y GG2 son carcinomas bien diferenciados y de buen pronóstico; GG 3: Carcinoma moderadamente diferenciado; GG4 y GG5 son carcinomas indiferenciados y de pronóstico desfavorable (33).

# Gleason

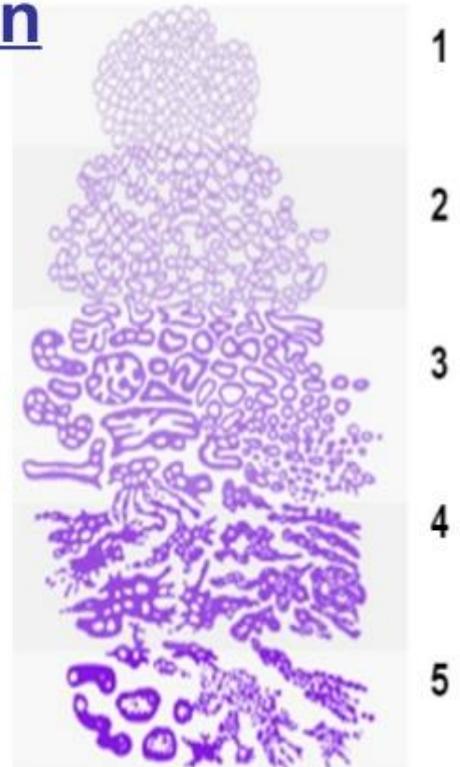
**Grado 1:** Glándulas uniformes, únicas con escaso estroma entre ellas. No se observa infiltración.

**Grado 2:** Las glándulas presentan algo más de variabilidad de tamaño y forma, presentando más estroma entre las células.

**Grado 3:** El tumor infiltra por dentro y entre las glándulas prostáticas no neoplásicas, siendo de tamaño más pequeño las glándulas que en los grados anteriores.

**Grado 4:** Infiltración del estroma que se extiende entre las glándulas normales. Existe una fusión de las glándulas (características diferenciadora con respecto al grado III).

**Grado 5:** El tumor se infiltra forma etapas difusas, no se aprecia formación de glándulas.



*Ilustración 3. Patrón de Gleason.*  
<https://www.slideshare.net/katherineegoavil/cancer-de-prostata-68248683> (34).

## Etiología

El CaP no se puede atribuir a una única causa, sino que es resultado de la combinación de factores endógenos y exógenos. A su vez, también se los puede clasificar como factores inmodificables y modificables.

## Factores endógenos

Dentro de los factores endógenos o inmodificables, según la Guía más reciente de la EAU, los más destacados son: edad, etnia e historia familiar (35).

- **Edad:** es el factor que más influye en la carcinogénesis prostática, lo cual se puede evidenciar en el Registro de cáncer de la provincia de Mendoza en donde la mayor incidencia se encontró en el grupo etario de mayores de 85 años (36).

- **Etnia:** Los hombres afroamericanos tienen mayor riesgo de adquirir CaP y a una menor edad que los hombres blancos (37).
- **Historia familiar:** Si un familiar de primer grado presenta la enfermedad, el riesgo es por lo menos doble. Si dos o más familiares están afectados, el riesgo se incrementa de 5 a 11 veces. Aproximadamente 9% de los casos de CaP son verdaderamente hereditarios, definido cuando se tienen 3 o más parientes afectados o por lo menos 2 que han desarrollado la enfermedad en forma temprana antes de los 55 años de edad (38).
- **Factores hormonales** (endógenos modificables):

Los **andrógenos** son fundamentales en la proliferación, diferenciación y función de la célula prostática (4). El receptor androgénico (AR) controla el crecimiento de la glándula prostática y se expresa diferencialmente a lo largo de las diversas etapas del CaP (39). Clásicamente, los andrógenos se unen al AR citosólico y traslocan al núcleo para actuar como factor de transcripción positivo de múltiples genes que inducen proliferación celular (40). Por su parte, los andrógenos también activan la vía de PI3K/Akt, acrecentando así la proliferación celular (41).

El rol de las hormonas sexuales y sus receptores en la carcinogénesis prostática es complejo. Aunque se ha asociado principalmente a los andrógenos con el desarrollo de esta enfermedad se ha visto que a mayor edad mayor es el ratio estrógenos/testosterona (42). Existe evidencia que indica que elevados niveles de testosterona circulante en ausencia de estrógenos conducen al desarrollo de hipertrofia e HPB, pero no a malignidad (43). En contraste, altos niveles séricos de estrógenos y bajos de testosterona han sido asociados al desarrollo de inflamación y, posteriormente, a lesiones pre-malignas (44).

El efecto de los **estrógenos** está regulado por un lado por la acción diferencial de sus receptores alfa ( $RE\alpha$ ) y beta ( $RE\beta$ ) (6) y por los diferentes metabolitos estrogénicos (45). La activación del  $RE\alpha$  favorece la proliferación aberrante, la inflamación y el desarrollo de lesiones pre-malignas; en cambio, la activación de  $RE\beta$  media efectos antiproliferativos, antiinflamatorios y, potencialmente, anticancerígenos que equilibran las acciones de  $RE\alpha$ , así como las de los andrógenos (46). El metabolismo a su vez no depende de sus receptores, y sí de la expresión de enzimas de la fase 1 (CYP) y 2.

Por otro lado, se ha demostrado que las vías RE $\alpha$  y AR se intersectan a nivel de membrana donde ambos receptores forman un complejo con Src, para estimular la proliferación de células LNCaP (líneas celulares de CaP) (47) o para interactuar a nivel genómico estimulando la expresión génica del PSA (48).

Siguiendo por el mismo camino de una acción conjunta de ambas hormonas y receptores en un estudio con líneas celulares dependientes de andrógenos se determinó que el metabolito estrogénico estradiol (E2) estimuló la proliferación celular a través de su relación con el AR, ya que estas células no expresaron ER. Potenciando la acción del AR (7).

Por su parte, las HT también modulan el crecimiento celular, el metabolismo y la diferenciación de las células prostáticas. El rol de las HT en el CaP está relativamente poco explorado aunque in vitro se ha demostrado un efecto proliferativo de las células tumorales prostáticas y promotor de la angiogénesis (4). Específicamente, la T4 promueve el crecimiento neurítico, la secreción de factor de crecimiento vascular epitelial (VEGF) y la capacidad invasiva de las células LNCaP (49). Existe evidencia que la triiodotironina (T3) además de regular el crecimiento y diferenciación de células prostáticas, puede potenciar la transcripción mediada por andrógenos del gen PSA en células LNCaP (4).

Asimismo, las HT aumentan la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en el hígado afectando las concentraciones circulantes de hormonas sexuales que, a su vez, tienen efectos directos sobre la próstata (23). Dado el potencial de las HT para afectar las vías metabólicas, proliferativas y angiogénicas celulares, es plausible que puedan influir en la incidencia y en la mortalidad por CaP.

### Factores exógenos

Los factores exógenos o modificables más destacados son el consumo de alimentos, el patrón de comportamiento sexual, consumo de alcohol, exposición a radiación ultravioleta, inflamación crónica, exposición ocupacional (50) y la obesidad (51). Entre el 80 a 90% de los tumores malignos se relacionan con estos factores. Doll y Peto consideran que, aproximadamente el 35% de los

tumores, podrían prevenirse mediante la modificación de los hábitos alimentarios, siendo después del tabaco la causa prevenible del cáncer más importante (8).

Según el estudio del Fondo Mundial de Investigación en Cáncer (WCRF de las siglas en inglés *World Cancer Research Fund*): Dieta, nutrición, actividad física y CaP 2014 (52) en el que se incluyeron 104 trabajos de investigación del mundo y cerca de 9 millones de pacientes; hubo una relación entre la grasa corporal y el desarrollo de CaP avanzado (metastásico, o grado de gleason mayor o igual a 7) pero no se pudo llegar a una conclusión de la asociación con la carcinogénesis temprana (tabla 1). Se han descrito varios mecanismos responsables: aumento de los factores de crecimiento como IL6, TNF, IGF 1, etc., y niveles aumentados de leptina e insulina y niveles bajos de adiponectina. Además, estos pacientes presentan valores sanguíneos de estrógenos mayores ya que expresan en el tejido adiposo aromatasasa (una enzima que convierte andrógenos en estrógenos) y menores valores de testosterona. También, se ha visto en modelos preclínicos que la obesidad promueve un proceso de transición epitelial mesenquimal por el cual las células que han acumulado daño en su ADN pierden su adhesión y aumenta su movilidad (53). Sumado a lo anterior se presentan dificultades para diagnosticar CaP en estos varones, ya que el PSA puede encontrarse a concentraciones elevadas pero debido a una hemodilución se perciben como normales en los análisis, así como problemas técnicos con los métodos como el tacto rectal.

La demostración de la gran influencia de los hábitos alimentarios en el desarrollo de CaP se ha visto reflejada en diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad de CaP entre hombres caucásicos y asiáticos. Aunque actualmente, estudios de autopsias de ambos han encontrado similar prevalencia de CaP latente y además, las tasas siguen una tendencia en aumento en Asia. Aquello puede deberse a una dieta más occidentalizada de las generaciones más jóvenes que están envejeciendo (28).

Establecer una relación exacta entre los factores alimentarios y el cáncer resulta difícil debido a que los patrones de alimentación difieren mucho entre los individuos como los medios de preparación y conservación, además de

considerar los demás factores de riesgo. Por ello, por el momento, se puede hablar de asociaciones convincentes, probables o posibles (54).

**Tabla 1.** Dieta, nutrición, actividad física y CaP. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, physical activity and prostate cancer. 2018. Available from: [dietancancerreport.org](http://dietancancerreport.org) (52).

2014	DIETA, NUTRICIÓN, ACTIVIDAD FÍSICA Y CÁNCER DE PRÓSTATA		
		DISMINUYE EL RIESGO	AUMENTA EL RIESGO
EVIDENCIA FUERTE	CONVINCENTE		
	PROBABLE		Grasa corporal (cáncer de próstata avanzado). Altura alcanzada de los adultos.
EVIDENCIA LIMITADA	LIMITADA-SUGESTIVA		Productos lácteos. Dietas altas en calcio. Bajas concentraciones plasmáticas de alfa tocoferol. Bajas concentraciones plasmáticas de selenio.
	LIMITADA-SIN CONCLUSIÓN	Cereales (granos) y sus productos, fibra dietética, papas, vegetales sin almidón, frutas, legumbres, carnes procesadas, carne roja, carne de ave, pescado, huevo, grasas totales, ácidos grasos saturados, mono y poliinsaturados, aceites vegetales, azúcar, alimentos y bebidas azucarados, café, té, bebidas alcohólicas, hidratos de carbono, proteínas, Vitamina A, retinol, alfa caroteno, licopeno, folato, tiamina, riboflavina, niacina, Vitamina C, D, E, gama tocoferol, multivitaminas, suplementos de selenio, hierro, fosforo, suplementos de calcio, zinc, actividad física, gasto energético, dietas vegetarianas, dietas adventistas, patrones dietarios individuales, grasas corporal (CaP no avanzado), peso de nacimiento, consumo energético.	
EVIDENCIA FUERTE	Efecto en el riesgo poco probable	Beta caroteno	

En el mismo trabajo de investigación del WCRF (52), la evidencia de que el elevado consumo de productos lácteos incrementa el riesgo de CaP es limitada. Similares resultados se obtuvieron con las dietas altas en calcio. Los mecanismos pueden ser que un elevado consumo de calcio disminuye la formación de vitamina D activa 1,25 dihidroxivitamina D aumentando la proliferación celular en la próstata. Y además, la ingesta de grandes cantidades

de leche genera un incremento modesto de IGF-1 en sangre, el cual ha sido asociado con un elevado riesgo de CaP.

En cuanto a la ingesta de carne roja, procesada, grasas totales, saturadas, azúcar, alimentos azucarados, bebidas alcohólicas, proteínas, consumo energético encontraron que la evidencia es limitada o no se llegó a una conclusión. Esto no quiere decir que no haya relación sino que son necesarios más estudios (52).

## Influencia de la alimentación en la carcinogénesis prostática

Los agentes cancerígenos o carcinógenos son cualquier sustancia que es capaz de actuar sobre los tejidos vivos de tal forma que produce cáncer. Los carcinógenos que pueden ser adquiridos con la alimentación dependen de la composición de la dieta (exceso de grasas, proteínas, azúcares), sustancias naturales presentes en los alimentos (hidracinas en hongos, alcaloides en tubérculos, cafeína, teobromina, en té, alcohol y nitratos en espinaca; micotoxinas en cereales) o producidos por métodos de conservación (compuestos N-nitrosos) y cocción (aminas aromáticas heterocíclicas) (54). Primeramente, para que tengan potencial carcinógeno requieren una activación metabólica a través de las enzimas de citocromo P450 de la fase 1 generándose intermediarios reactivos que se pueden unir al ADN. (55).

Su acción se lleva a cabo a través de dos formas: mediante la inducción de lesiones mutagénicas (agentes iniciadores) y el estímulo del desarrollo de las células cancerígenas (agentes promotores). En el primer caso actuarían sobre la iniciación, proceso en el cual la exposición a estas sustancias genera alteraciones genéticas en el ADN de la célula; principalmente en los genes encargados del crecimiento y proliferación celular (protooncogenes), en los genes supresores de tumores que controlan la proliferación, reparación y apoptosis y/o en los genes de reparación del ADN, cuyos cambios se transfieren a las células hijas (56). Aunque los cambios también pueden ser epigenéticos reversibles, en la estructura del ADN como la metilación, modificación de las histonas y en los microARN (57). Para que se produzca el desarrollo de las células tumorales es necesario un ambiente de inestabilidad genómica. Esta le

permite a la célula la presencia y acumulación de mutaciones, en donde alteraciones en los genes de reparación del ADN y genes supresores de tumores afectan como consecuencia a los puntos de la maquinaria de control de la integridad génica siendo más probable la mutación de oncogenes que mejoran la supervivencia (56).

La segunda fase de la carcinogénesis es la promoción. En donde sustancias no mutagénicas y por lo tanto de naturaleza epigenética (agentes promotores) son necesarios luego de la iniciación y generalmente inducen un aumento en la proliferación. Ejemplos de estos agentes pueden ser ligandos de receptores como las hormonas sexuales que por diferentes vías producen proliferación de las células iniciadas (57).

## Quimioprevención

El crecimiento tumoral prostático lento y el largo período de latencia de décadas, sumado al conocimiento de todos los procesos anteriormente nombrados por los cuales se produce el cáncer y sus vías moleculares; el creciente interés de los pacientes en otras alternativas menos invasivas y con menores complicaciones y el amplio porcentaje de tumores producidos por factores alimentarios y nutricionales, han puesto en un primer plano a la Quimioprevención (9,10).

Los nutrientes y fitoquímicos de los alimentos actúan como bloqueantes en las etapas de la carcinogénesis. Por ejemplo: los isotiocianatos, el etanol, el selenio, sulforafano e isoflavonoides estimulan a las enzimas nombradas en el subcapítulo anterior del citocromo P450 de metabolización de las sustancias para facilitar la excreción de los agentes cancerígenos y así evitar daños en el ADN (55).

También el selenio, folato y dietas de tipo vegetarianas ricas en vegetales crucíferos, yogur y clorofila actúan como reparadores de daños en el ADN. (58,59).

A su vez deficiencias de nutrientes como folatos pueden producir cambios en el ADN, alterando la expresión de genes (60). No sólo se ha podido demostrar la

acción de los componentes bioactivos de los alimentos sobre las vías moleculares sino también sobre la estructura y función de las células. Por lo que han distinguido a la nutrición como una determinante de la transformación o no de una célula sana a una cancerosa (55).

Agentes quimiopreventores en el CaP: licopeno, Omega 3, pomelo, quercetina, resveratrol, selenio, isoflavonas de la soja, vitamina A, B, C, D, E, K, zinc, té negro, calcio, curcumina, ácido fólico, té verde, Kaempferol, etc (61). La presente tesina se centrará en el estudio de los vegetales crucíferos que se describen a continuación.

## Vegetales Crucíferos

Los vegetales crucíferos pertenecen a la familia botánica de *Brassicaceae*, la cual es una de las 16 familias que componen el orden *Capparales*. *Brassicaceae* es una familia grande con 3000 especies en 350 géneros. Adquirieron su nombre por el arreglo cruciforme de los pétalos. Son conocidas como las verduras de invierno ya que requieren bajas temperaturas para su crecimiento y cosecha (16-18 °C), y se caracterizan por su olor y sabor característico debido a la presencia de grupos azufrados. Son plantas herbáceas de poca altura. Pueden ser anuales, bianuales o perennes. Los vegetales crucíferos más consumidos corresponden al género *Brassica*, y especie *B. oleracea* que incluye al repollo, brócoli, coliflor y coles de brusellas, *B. rapa* y *B. napus*. Otros vegetales crucíferos usados en la dieta son rábano perteneciente a otro género de la respectiva familia (62).

Están compuestos por una amplia variedad de nutrientes y fitoquímicos como vitamina C (en el brócoli más de 50 mg/100 g de peso fresco), vitamina B9, pigmentos como  $\beta$ -carotenos (contenido medio de 0,5-1 mg en 100 g) y clorofila, vitamina E y K. Dentro de los minerales hierro, calcio, selenio, cobre, manganeso, zinc, sodio, fósforo, potasio. Presentan un aporte de fibra dietética mayor que la mayoría de los vegetales. Poseen compuestos fenólicos: taninos, ácidos fenólicos (cafeico y gálico), antocianidinas, flavonoles (quercetina, miricetina y Kaempferol), cumarinas y flavonas (apigenina y luteolina), su

contenido varía de 9,92 a 82,9 mg/100 g de peso fresco y el mayor aporte de fenoles fue encontrado en el brócoli. También tienen lignanos que poseen propiedades antioxidantes y funcionan como fitoestógenos (63).

## Glucosinolatos

Una característica de las plantas crucíferas es la síntesis de compuestos ricos en azufre, como los glucosinolatos (GLS). Estos vegetales y algunas plantas comestibles del orden capparales son la única fuente de GLS. Se han identificado más de 100 compuestos diferentes, los cuales se encuentran distribuidos en toda la planta, aunque su concentración depende del tipo de tejido. Los GLS son S-glucósidos, ya que son el resultado del enlace de un azúcar reductor y el azufre de una molécula que no tiene carácter de hidrato de carbono (conocida como aglucona) y la cadena lateral R que los diferencia entre sí ya que deriva de aminoácidos. Por lo que se los puede clasificar en GLS aromáticos (glucomoringina, gluconasturtina, glucosinalbina, glucotropaeolin), alifáticos (glucocapparina, progoitrina, sinigrina, glucoalisina, glucoerucina, glucoiberina, glucorafanina, etc.) e indólicos (glucobrassicina) (64,65).

## Factores que influyen en el contenido de Glucosinolatos

Se torna difícil determinar un estándar del contenido de GLS en los alimentos debido a que hay diferentes factores que pueden afectarlo, tanto endógenos como exógenos. Dentro de los factores endógenos, la cantidad y perfil de estos componentes varía entre las diferentes especies por ejemplo entre *b. oleracea* y *b. napus*, y dentro de una misma especie esto significa que el contenido de GLS del brócoli es altamente diferente del coliflor y coles de Bruselas y entre las mismas variedades (repollo blanco vs. colorado) (66).

A continuación, se presentan los contenidos y tipo de GLS hallados en los vegetales crucíferos más consumidos, obtenidos de la revisión realizada por Marco Possenti y colaboradores llamada Glucosinolates in food (66):

BRÓCOLI: su contenido de GLS está entre los rangos muy distantes de 30 a 1200 mg/100 g de peso fresco, con un promedio de 364 mg/100 g de peso fresco. Un valor más cercano al límite inferior (57 mg/100 g) se encontró en el estudio “Dietary Intake of Individual Glucosinolates in Participants of the EPIC-Heidelberg Cohort Study” por Astrid Steinbrecher y Jakob Linseisen (tabla 2) (67).

El glucorafanin es el GLS predominante observado, seguido de progoitrina y glucoiberin entre los alifáticos y glucobrasicin entre los indólicos. El contenido de GLS indólicos es variable entre diferentes estudios, probablemente debido a la influencia de las condiciones ambientales, pero contribuye a casi la mitad del total de GLS en promedio.

**Tabla 2.** Glucosinolatos individuales en los vegetales crucíferos. Steinbrecher A, Linseisen J. Dietary intake of individual glucosinolates in participants of the EPIC-Heidelberg cohort study. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(2):87-96 (67).

**Table 1.** Individual glucosinolates in food [16, 23, 24, 30–72]

	Coli Flor	Brócoli Col.	Repollo Col.	Rep. Savoy blanco	Rep. ReP.	Rep. de Bruselas	Kale	Rep Chino	Nabo			
Glucobervirina	1.60	0.00	0.50	0.36	0.86	0.27	0.01	1.80	0.23	–	0.76	–
Glucoerucina	0.15	0.13	0.83	0.00	0.00	–	0.00	6.46	0.00	–	2.95	6.58
Dehidroerucina	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	–	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Glucoberteroína	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3.92	11.09
Glucobiberina	3.28	1.59	5.01	19.56	7.85	0.82	10.26	1.80	14.68	0.00	0.00	0.00
Glucorafanina	0.20	22.21	9.10	0.54	0.17	0.45	1.97	0.44	0.37	0.05	0.07	3.14
Glucorafenina	0.41	0.00	0.00	0.00	0.00	–	0.00	0.82	0.00	–	0.00	–
Glucocalisina	0.00	0.88	0.61	0.90	0.00	–	0.68	0.38	0.00	0.00	1.30	1.87
Glucocheirolina	0.00	0.00	–	–	0.00	–	2.76	0.00	0.00	–	0.00	–
Glucoerisolina	–	–	1.13	2.49	1.02	–	–	–	–	–	0.00	0.00
Glucocaparina	–	0.00	–	–	–	–	0.00	–	–	–	–	0.32
Glucococlearina	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1.31	6.76
Sinigrina	4.74	0.19	3.77	17.06	16.31	0.49	44.50	0.30	12.47	0.00	0.60	0.00
Gluconapina	0.10	0.22	2.80	1.06	0.66	0.07	3.56	0.00	0.04	0.00	15.50	1.56
Glucobrasicanapina	0.00	1.08	0.00	0.00	0.00	–	0.00	0.00	0.00	4.30	9.30	2.03
Progoitrina	0.86	0.70	3.47	1.23	1.76	0.04	14.02	0.06	0.82	1.67	13.00	36.18
Epiprogoitrina	0.00	0.16	–	–	–	–	0.00	–	0.00	–	–	–
Napoleiferina	0.00	0.61	0.00	0.00	0.00	–	0.97	0.00	0.00	1.70	2.40	3.07
Glucotropaeolina	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	–	0.00	0.00	0.00	–	0.00	–
Gluconasturtina	0.00	0.37	0.15	0.00	0.18	0.00	0.68	0.36	0.17	1.60	16.80	10.52
Sinalbina	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Glucobarbarina	–	0.31	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Glucobrasicina	19.01	16.95	7.53	20.55	13.60	6.96	43.82	4.90	15.11	2.93	1.33	4.70
4-hidroxi glucobrasicina	0.56	1.93	1.44	0.76	0.68	–	4.11	0.75	0.65	0.05	2.43	0.94
Neoglucobrasicina	2.65	7.91	0.05	0.54	0.54	–	0.48	2.01	1.30	0.73	2.32	7.25
4-metoxi glucobrasicina	1.36	2.07	2.24	3.83	2.79	–	5.53	0.25	3.35	2.88	0.37	1.54
Suma de GLS	34.92	57.31	38.64	68.89	46.42	9.10	133.33	20.32	49.20	15.91	74.36	97.56

ted in milligrams per 100 g fresh weight. GLS = Glucosinolates.

COLES DE BRUSELAS: Sólo se conocen el contenido de 5 muestras, de estas se obtiene un rango variable de 19 mg hasta 390 mg/100 g de peso fresco y un

promedio de 142 mg/100 g de peso fresco que coincide con el descrito en el EPIC study de 133 mg/100 g. Sinigrina, glucobrassicina, progoitrina y glucoiberina representan sus mayores GLS.

REPOLLO: el perfil de GLS es altamente diferente entre las variedades. Los GLS más abundantes del repollo colorado son la glucobrassicina, glucoiberina y glucorafanina. En el repollo blanco podemos encontrar mayor contenido a partir del sinigrina, después le sigue glucoiberina y glucobrassicina.

Los repollos blancos y colorados tienen un aporte medio similar de GLS (56 mg/100 g de peso fresco y 47 mg/100 g de peso fresco de repollo blanco y colorado respectivamente). Aunque los valores del estudio EPIC son ligeramente menores (47 mg/100 g y 38 mg/100 g respectivamente).

COLIFLOR: Los GLS predominantes en la coliflor son la sinigrina, glucoiberina y glucobrassicina. En la coliflor blanca, el contenido medio de GLS es de 96 mg/100 g de peso fresco. La glucoiberina es el glucosinolato dominante, seguido por la sinigrina y glucobrassicina. La suma de todos los GLS en el estudio EPIC fue de 35 mg/100 g y el mayor porcentaje corresponde a la glucobrassicina, seguido de la sinigrina y glucoiberina.

La coliflor romana posee en promedio 68 mg de GLS en 100 g de peso fresco.

RÚCULA: El contenido total de GLS de las hojas de rúcula está en un rango de 2 a 140 mg/100 g de peso fresco; con un valor medio de 40 mg/100 g.

De acuerdo con el perfil de GLS, generalmente es dominado por los 3 componentes derivados de alifáticos de la glucosativina, el monómero y las dos formas diméricas, glucoerucina, glucorafanina. En adición, otros GLS alifáticos (glucoalissina, progoitrina/epiprogoitrina, glucoiberina), aromáticos (glucosinalbina), y GLS derivados de indoles (4-OH-glucobrassicina, glucobrassicina) dan una menor contribución al perfil global.

NABO: gluconasturtiina, gluconapina y progoitrina son los GLS mayoritarios. El contenido medio de GLS es de 74 mg/100 g de peso fresco (EPIC study).

También el aporte de GLS puede variar con la madurez de las plantas, siendo los brotes más ricos en estos fitoquímicos que las plantas maduras. Y además,

las diferentes partes de la planta poseen distintos niveles de GLS, por ejemplo las semillas presentan mayores concentraciones (66).

El contenido de GLS se puede alterar en todos los procesos de la cadena alimentaria, desde el cultivo y los procesos poscosecha como el almacenamiento, transporte y procesamiento, lavado y cortado como la cocción doméstica, en donde cada paso produce un cambio de 5 a 10% en las concentraciones de GLS. Sin embargo, Verkerk et al reportó que el almacenamiento de repollo cortado y brócoli indujo respuestas fisiológicas similar a un daño producido por insecto y consecuentemente incrementó el contenido de GLS indólicos (68).

En general en cualquier método de cocción (Anexo 1) a partir de la transferencia de calor hacia el tejido vegetal las células y las membranas colapsan y se lisan permitiendo la difusión de la mirosinasa y los GLS a través de los compartimientos para ponerse en contacto, mientras también se produce la lixiviación al líquido de cocción; por lo que la degradación enzimática puede producirse tanto dentro del tejido como en el líquido de cocción. Luego por el aumento de temperatura se produce la inactivación de la mirosinasa (cuya temperatura es específica de cada vegetal por ejemplo la mirosinasa del brócoli se inactiva a 60 °C durante 3 minutos en cambio la del repollo a los 70 °C por 30 minutos) (68).

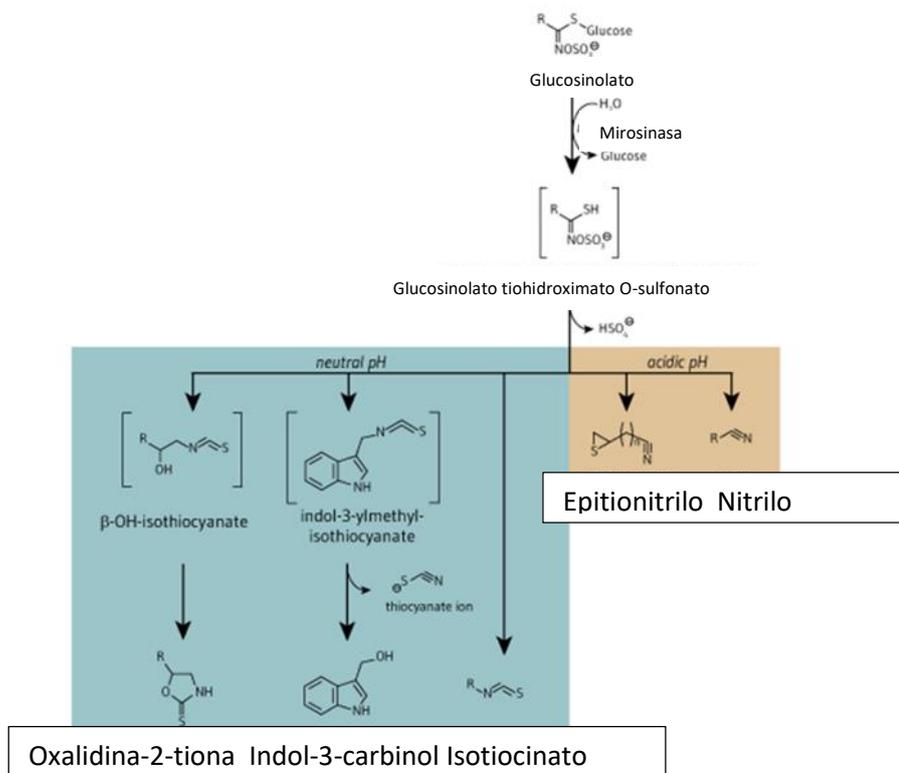
En el hervido, dependiendo de las condiciones de proceso, el tipo de GLS y el tipo de vegetal se pierden entre 5 a 20% de GLS por la degradación térmica. La lixiviación es el factor de mayor pérdida de GLS, se espera una reducción del 25 al 75% de los GLS también dependiendo de las condiciones del proceso (por ejemplo el brócoli al requerir menor tiempo de cocción genera pérdidas pequeñas), tipo de GLS y de vegetal (mayor retención en brócoli y coles de Bruselas que en coliflor) (68).

También es necesario considerar el procesamiento previo por ejemplo de escaldado y congelación debido a que estos aumentan la ruptura del tejido, difusión, lixiviación y disminución del contenido de GLS (68).

En referencia a la cocción al vapor, al ser menor el grado de calor que adquiere el tejido vegetal menor es la lisis celular, difusión, hidrólisis enzimática y térmica por lo que es menor también la pérdida de GLS (68).

### Metabolismo de los Glucosinolatos

Cuando los vegetales son sometidos a técnicas de cortado, picado, cocción y conservación y la misma masticación se genera la ruptura del tejido que permite el contacto de los GLS con enzimas endógenas llamadas tioglucosidasas (mirosinasas) que se encuentran en distintos compartimientos de las células (GLS en vacuolas y mirosinasas en citoplasma). Los primeros productos de la hidrólisis son tioglucosa, sulfato y un intermediario inestable glucosinolato tihidroximato O-sulfonato, que genera varios metabolitos (tiocianatos, isotiocinatos, oxazolidin-2-tiona como el goitrin, indoles, nitrilos y epitionitrilos), dependiendo del pH y de la presencia de proteínas (ilustración 4) (65).



**Ilustración 4.** Metabolismo de los Glucosinolatos. Higdon, Jane PD. *Cruciferous Vegetables/Linus Pauling Institute/Oregon State University* (65).

La cantidad de compuestos bioactivos obtenidos depende de cómo se consumen estos vegetales.

Al consumirlos crudos, la mirosinasa y la proteína epitiospecífica que degrada al compuesto inestable se mantienen intactas, y al ser sometidos a la masticación actúan ambas generándose mayor cantidad de productos bioactivos. Sin embargo, cuando se someten a cocción a altas temperaturas pierden su actividad enzimática, por lo que los GLS no se degradan absorbiéndose una pequeña fracción en intestino delgado y la otra llega al colon en donde son hidrolizados por enzimas bacterianas similares a la mirosinasa cuya actividad es inferior a las tioglucosidasas de la planta (69). Esto se evidenció en un trabajo que involucró a 45 sujetos en donde la tasa de conversión de GLS (vegetales cocidos) a ditiocarbamatos (metabolito urinario de isotiocianatos) fue de 12% en cambio, la transformación de isotiocianatos (vegetales crudos) a ditiocarbamatos fue de 70 a 75% (70).

A su vez los procesos a los que están sometidas estas plantas determinan el tipo de metabolitos obtenidos. Un pH neutro deriva en mayor proporción de isotiocianatos e indoles a diferencia de un pH ácido o alcalino que aumentan la producción de epitionitrilos y nitrilos. Por ello es que cuando se consumen crudos, al presentar un pH más ácido, tienden a formar epitionitrilos y nitrilos en mayor proporción (nitrilos epitionitrilos/isotiocianatos 80:20). También las condiciones alcalinas débiles y neutras de la saliva permiten una mayor formación de isotiocianatos e indoles. (71).

Los GLS son relativamente estables al pH ácido del estómago según se pierden un promedio de 14% en la digestión gástrica y un 32% en la digestión en intestino. Son mayores las pérdidas en este último porque puede haber una adsorción y unión a otros constituyentes de la comida como proteínas y péptidos inhibiendo la absorción (72).

Los GLS principales son glucobrassicina y glucorafanina. De estos dos, el más abundante es el primero que genera los derivados indoles. Uno de ellos es el indol 3-carbinol (I3C), que por acción del ácido gástrico se condensa formando oligómeros como el 3,3 diindolilmetano (DIM) que corresponde al 60% (73).

## Diindolilmetano

Esta tesina se dedicó al estudio del DIM no sólo por ser el metabolito mayoritario formado del I3C, sino también porque el I3C es considerado un compuesto inestable y cuyos niveles no fueron observados en sangre.

Hay pocos estudios en humanos que establezcan la biodisponibilidad y concentraciones de DIM en tejidos. En estudios farmacocinéticos hallaron que los niveles plasmáticos de DIM proveniente de los alimentos son menores que los resultados de los experimentos preclínicos. Más trabajos son necesarios para caracterizar exposición aguda vs crónica para entender los efectos de estos fitoquímicos cuando son adquiridos con la dieta (74).

El DIM es un agente quimiopreventivo, por sus propiedades anticancerígenas en varias líneas celulares de cánceres como mama, próstata, endometrio, pancreáticas, etc. (75,76).

Actúa sobre la iniciación, como un agente de bloqueo del CaP al estimular dos vías de señalización de Ahr (*aryl hydrocarbon receptor*) y Nrf2 (*nuclear factor E2-related factor 2*), receptores que se encuentran en el citoplasma que al unirse al DIM se traslocan al núcleo, uniéndose a secuencias de ADN conocidas como elementos de respuesta a xenobióticos y a antioxidantes respectivamente, favoreciendo la expresión de enzimas de detoxificación de la fase 1 (CYP1A1) del citocromo P450 y el Nrf2 que promueve la respuesta de fase 2 para excretar las moléculas reactivas que pueden producir mutaciones en el ADN y así evitar el desarrollo del tumor (77).

En seres humanos, de acuerdo al estudio EPIC y en concordancia con Giovanucci y colaboradores, sólo se ha podido comprobar la acción del DIM sobre las etapas tempranas de la carcinogénesis prostática; en varones con CaP localizado y menos agresivo que han sido diagnosticados antes de los 65 años (78).

El DIM se ha probado en estudios in vitro e in vivo en animales que tiene acción favorable sobre la promoción y progresión tumoral prostática. A través de estimulación de la apoptosis, bloqueo del ciclo celular, propiedades antiproliferativas, antiinflamatorias y antiangiogénicas (79).

En ratones inoculados con células TRAMP-C2 (células tumorales prostáticas de ratón) sólo la mitad del grupo tratado con DIM desarrolló tumor y en los que se desarrollaron fueron de menor tamaño comparados con el grupo control (80).

También se ha determinado que ejerce un rol de disruptor hormonal bifuncional, tanto sobre los andrógenos y estrógenos como sobre sus receptores (81). Estos trabajos de investigación en líneas celulares y modelos animales mostraron cambios en los valores de estradiol, testosterona y PSA.

En el caso de los estrógenos, en un estudio in vitro (7) en el que se les administró a las células DIM en diferentes concentraciones; se evidenció que se alteraron sus niveles y su efecto estimulador de la proliferación se inhibió a través de una alteración favorable del metabolismo, formándose aquellos metabolitos estrogénicos débiles y disminuyendo aquellos con propiedades proliferativas.

En referencia a los andrógenos, también en un trabajo de investigación con líneas celulares de CaP (12) administrados con DIM, hallaron un bloqueo de la señalización de andrógenos por una inhibición de la traslocación al núcleo de AR y una disminución de la expresión de este receptor.

A su vez al inhibirse la traslocación al núcleo de AR se evita su función de factor de transcripción afectando a la expresión de genes como el de PSA (11).

Además de los efectos sobre las hormonas sexuales, algunos tipos de GLS producen modificaciones en las HT. Uno de ellos es el progoitrina y su producto de la degradación enzimática goitrina. Conocido por su habilidad de inhibir el ingreso de iodo a la glándula tiroides, micronutriente esencial para la síntesis de HT. También estos efectos se atribuyen al ión tiocianato, que se obtiene de la degradación de la glucobrassicina junto con el I3C. Este es considerado un inhibidor competitivo del simporte de sodio/iodo que está ubicado en la membrana basolateral de las células foliculares de la tiroides (13).

## ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN

Resulta importante aclarar que no existen estudios que relacionen la ingesta de vegetales crucíferos en pacientes con sus respectivos niveles de hormonas

sexuales estrógeno, testosterona, PSA y HT. Ya que la mayoría de los trabajos de investigación epidemiológicos estudiaron el consumo de estos vegetales con el riesgo en general de desarrollar CaP. Y los estudios que sí determinaron los niveles hormonales fueron en líneas celulares tumorales de próstata y en modelos animales.

Los primeros estudios epidemiológicos a los que se hace referencia arrojaron resultados inconsistentes y aquellos trabajos de mayor calidad científica, como los de cohorte, demostraron que no había una relación inversa significativa entre el consumo de vegetales crucíferos y el CaP (82). Mientras que sólo un estudio denominado European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) examinó la asociación entre los GLS con el mismo cáncer observando una relación inversa significativa entre la ingesta de vegetales crucíferos y el riesgo de CaP (83).

En un estudio de fase 1 con 12 pacientes (con CaP resistente a la castración y no metastásico) se evidenció una reducción del 50% del PSA en 1 voluntario, estabilización de dicho marcador en otro y, en el resto, hubo una desaceleración del aumento del PSA (84).

## CAPÍTULO N° 2: DISEÑO METODOLÓGICO

### TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO:

Es un estudio que en una primera etapa fue descriptivo ya que permitió conocer la ingesta de vegetales crucíferos de la población seleccionada y sus valores sanguíneos hormonales y luego explicativo ya que intentó demostrar que las diferencias en las concentraciones plasmáticas se deben al consumo diferencial de estos vegetales.

### HIPÓTESIS:

“El consumo de vegetales crucíferos modifica los niveles circulantes de las hormonas sexuales y tiroideas, y de PSA”.

### POBLACIÓN Y MUESTRA:

#### Criterios de inclusión

La población estuvo constituida por sujetos de sexo masculino, entre 45 y 80 años. Fueron elegidos en forma casual o incidental de una consulta urológica voluntaria en los siguientes centros médicos: Sanatorio Maipú ubicado en la calle Godoy Cruz T. al 650 de Maipú y la Clínica Andina de Urología (CAU) en la calle Chile 865 de Ciudad.

#### Criterios de exclusión

Se excluyeron todos aquellos voluntarios que:

- estén medicados con inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa,
- con volumen prostático mayor a 50 gramos,
- adultos mayores de 80 años,
- con presencia de trastornos hemorrágicos por biopsias,
- con sonda vesical a permanencia,

- con cáncer de próstata antiguo u otro tumor urológico asociado, un valor de filtrado glomerular estimado por clearance de orina de 24 hs o Fórmula de MDRD menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- con enfermedades crónicas como:
  - insuficiencia renal definida como un valor de filtrado glomerular estimado por clearance de orina de 24 hs o Fórmula de MDRD menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
  - Enfermedad hepática definida como un valor mayor de 6 puntos en la escala de Child- Pugh (estadios B o C).
  - Insuficiencia Respiratoria definida como hipoxemia crónica menor a 60 mmHg de presión arterial de oxígeno o una saturación menor a 90% y/o hipercapnia definida por presión CO<sub>2</sub> mayor a 50 mmHg en un paciente con patología pulmonar crónica.

## MÉTODO

El trabajo de investigación consistió en una entrevista inicial y un examen de laboratorio.

- **Entrevista inicial con el Médico y Nutricionista:** se tomaron todos los datos del voluntario, se le informó sobre los procedimientos a realizar y si estuvo de acuerdo firmó el consentimiento informado (Anexo 2) previamente aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo (Anexo 3). Luego, se les realizó el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (Anexo 4). Además se les efectuó una evaluación antropométrica sencilla incluyendo peso, talla, circunferencias de cintura y cadera e impedancia bioeléctrica.

- **Examen de laboratorio:** profesionales bioquímicos efectuaron una extracción de 10 ml de sangre donde se analizó: T3 libre y total, T4 total y libre, TSH, anticuerpo antiperoxidasa, anticuerpo antitiroglobulina, estrógeno, testosterona y PSA.

## **Determinaciones:**

### **1. Valoración Antropométrica**

Para esta valoración se utilizaron las siguientes herramientas: la balanza de control corporal Premium de Omron que determina el peso corporal, índice de masa corporal (IMC), grasa corporal, masa muscular y porcentaje de grasa visceral. Y para establecer la circunferencia de cintura y cadera se empleó una cinta métrica.

Todas las determinaciones antropométricas llevadas a cabo en este estudio se efectuaron a primera hora de la mañana y en ayunas. Los voluntarios se encontraban descalzos.

Todos los valores obtenidos se compararon con los valores de referencia que se encuentran en las siguientes tablas. Con respecto al IMC, se utilizaron los valores propuestos por la OMS (tabla 3) ya que la edad promedio de los voluntarios de la tesina fue de 59 años y, como explican en el manual de Recomendaciones nutricionales de los pacientes geriátricos, estos rangos pueden ser apropiados para personas hasta los 65 años (85).

***Tabla 3. Valores de referencia de IMC. Valoración nutricional en el anciano, Sociedad española de nutrición parenteral y enteral (SENPE) (86).***

TABLA 5			
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) = PESO / TALLA <sup>2</sup>			
Valoración nutricional	OMS <sup>9</sup>	SEEDO <sup>10</sup>	Ancianos
Desnutrición severa			< 16 kg/m <sup>2</sup>
Desnutrición moderada			16-16,9 kg/m <sup>2</sup>
Desnutrición leve			17-18,4 kg/m <sup>2</sup>
Peso insuficiente	< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	18,5-22 kg/m <sup>2</sup>
Normopeso	18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>	18,5-21,9 kg/m <sup>2</sup>	22 -29,9 kg/m <sup>2</sup>
Riesgo de sobrepeso		22-24,9 kg/m <sup>2</sup>	
Sobrepeso	25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	25-26,9 kg/m <sup>2</sup>	27-29,9 kg/m <sup>2</sup>
Sobrepeso grado II (preobesidad)		27-29,9 kg/m <sup>2</sup>	
Obesidad grado I	30-34,9 kg/m <sup>2</sup>	30-34,9 kg/m <sup>2</sup>	30-34,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidad grado II	35-39,9 kg/m <sup>2</sup>	35-39,9 kg/m <sup>2</sup>	35-39,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidad grado III	≥ 40 kg/m <sup>2</sup>	40-49,9 kg/m <sup>2</sup>	40-40,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidad grado IV (extrema)		≥ 50 kg/m <sup>2</sup>	≥ 50 kg/m <sup>2</sup>

Para la interpretación de los resultados del porcentaje de grasa corporal, se emplearon los valores que aparecen en el manual de la Balanza Omron (tabla 4), los cuales coincidieron con los de Gallagher y colaboradores, publicado en la Jornada Americana de Nutrición Clínica (87). Al igual que los porcentajes de masa muscular y de grasa visceral que se encuentran en el mismo manual (tablas 5 y 6).

**Tabla 4.** Valores de referencia de porcentaje de grasa corporal. Manual de la Balanza Omron.

*Interpretación de resultados del porcentaje de grasa corporal*

Sexo	Edad	Bajo (-)	Normal (0)	Elevado (+)	Muy elevado (++)
Femenino	20-39	< 21.0	21.0 - 32.9	33.0 - 38.9	≥ 39.0
	40-59	< 23.0	23.0 - 33.9	34.0 - 39.9	≥ 40.0
	60-79	< 24.0	24.0 - 35.9	36.0 - 41.9	≥ 42.0
Masculino	20-39	< 8.0	8.0 - 19.9	20.0 - 24.9	≥ 25.0
	40-59	< 11.0	11.0 - 21.9	22.0 - 27.9	≥ 28.0
	60-79	< 13.0	13.0 - 24.9	25.0 - 29.9	≥ 30.0

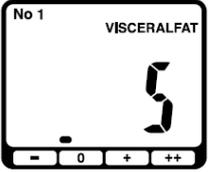
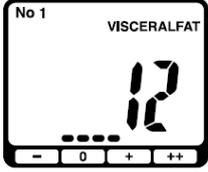
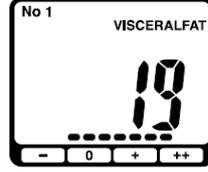
**Tabla 5.** Valores de referencia de músculo esquelético. Manual de la Balanza Omron.

*Interpretación del resultado de porcentaje de músculo esquelético*

Sexo	Edad	Bajo (-)	Normal (0)	Elevado (+)	Muy elevado (++)
Femenino	18-39	< 24.3	24.3 - 30.3	30.4 - 35.3	≥ 35.4
	40-59	< 24.1	24.1 - 30.1	30.2 - 35.1	≥ 35.2
	60-80	< 23.9	23.9 - 29.9	30.0 - 34.9	≥ 35.0
Masculino	18-39	< 33.3	33.3 - 39.3	39.4 - 44.0	≥ 44.1
	40-59	< 33.1	33.1 - 39.1	39.2 - 43.8	≥ 43.9
	60-80	< 32.9	32.9 - 38.9	39.0 - 43.6	≥ 43.7

**Tabla 6.** Valores de referencia de grasa visceral. Manual de la Balanza Omron.

*Interpretación de resultados del nivel de grasa visceral*

 <p>Nivel de grasa visceral ≤ 9</p>	 <p>10 ≤ Nivel de grasa visceral ≤ 14</p>	 <p>Nivel de grasa visceral ≥ 15</p>
0 (Normal)	+ (Alto)	++ (Muy alto)

Para la medición de la circunferencia de cintura, como la mayoría de los adultos presentaba obesidad abdominal, se tomó como punto el ombligo, ya que divide la mitad superior del cuerpo de la inferior y coincide con la separación de las vértebras L4 y L5. A su vez, la circunferencia de la cadera se midió como la circunferencia mayor sobre las nalgas a nivel de los troncáteros mayores (88). La determinación de los perímetros de cintura y cadera permite determinar la relación cintura/cadera, que constituye una forma simple y de bajo costo para determinar el fenotipo de obesidad. Para ambas medidas se utilizó una cinta métrica inelástica con una precisión de 1 mm.

## 2. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

Para estimar la ingesta y los hábitos alimentarios de los sujetos en estudio, se ha utilizado un cuestionario de frecuencia de consumo. Este fue desarrollado, validado, probado por el Departamento de Nutrición de la Harvard School of Public Health y luego fue traducido y adaptado en España por Martín-Moreno y

colaboradores. Es un cuestionario de frecuencia de consumo semicuantitativo ya que no se indaga sobre las cantidades de alimentos ingeridas, sino que cuenta con porciones estandarizadas. Excepto, en el caso de los vegetales crucíferos en donde sí se preguntó qué proporción ingieren los adultos.

Incluye una lista con 72 alimentos (Anexo 4), los cuales están incorporados dentro de 7 grupos de alimentos: lácteos, vegetales, carnes y huevos, frutas, legumbres y cereales; grasas y aceites; y bebidas. Se realizaron modificaciones en el cuestionario original, agregando aquellos alimentos relacionados positiva o negativamente con la patología prostática, principalmente los vegetales crucíferos.

El formato de la pregunta está basado en respuestas múltiples y cerradas, siendo 9 el número total de posibilidades de respuesta y considerando la frecuencia de consumo alimentario en el año precedente a la cumplimentación del cuestionario (89):

- Nunca o casi nunca
- 1 – 3 veces al mes
- 1 vez a la semana
- 2 – 4 veces a la semana
- 5 – 6 veces a la semana
- 1 vez al día
- 2 – 3 veces al día
- 4 – 6 veces al día
- > 6 veces al día

Una vez realizados los cuestionarios, se pasaron todos los datos a planillas computarizadas. Luego se transformó las frecuencias de consumo de cada alimento a frecuencia alimento/día, lo que permitió el cálculo de los macro y micronutrientes incorporados por día. Estos fueron: Kcal/100g, hidratos de carbono (HC), proteínas (PR), grasa (GR) , agua, fibra, Na, Ca, Fe, P, K, vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, niacina, vitamina C, vitamina E, ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), GLS, glucobrassicina. Se utilizaron las tablas de composición de alimentos españolas (90), y las tablas de la Universidad Nacional

de Luján de Buenos Aires (91). También, para determinar el contenido de nutrientes de los vegetales crucíferos se emplearon las tablas de anexo 5 obtenidas de la base de datos de alimentos de Fineli (92). Además, se usó una tabla en donde aparece el contenido total de GLS y los GLS individuales de cada vegetal crucífero, dentro de los cuales se extrajo la glucobrassicina ya que es el GLS que se encuentra en la mayoría de los vegetales crucíferos y como se explicó anteriormente de ella derivan los GLS índoles y el DIM.

Además en las planillas de cada paciente, se colocaron grupos de alimentos básicos con los consumos de cada uno, para luego realizar las correlaciones con la presencia o no de patología prostática. Estos grupos y los alimentos que los componen se listan a continuación:

- Lácteos: leche, crema de leche, yogur y queso.
- Vegetales en general: resulta de la suma de todos los vegetales.
- Vegetales crucíferos: repollo (1 plato), coliflor (1 plato), brócoli (1 plato), coles de Bruselas (8 unidades=1 plato), berro (1 plato), nabo, rúcula (1 plato), rábano (1/2 plato=250 g).
- Tomate y derivados: tomate crudo, salsa de tomate, tomate en lata.
- Zapallo, zanahoria.
- Carnes: pollo, carne de ternera o vaca, carne de cerdo.
- Pescados: blanco, atún o caballa en lata.
- Frutas: naranjas, pomelo, banana, manzana, pera, frutillas, duraznos, damascos, cerezas, ciruelas, sandía, melón, uvas, frutas en almíbar.
- Frutos secos: almendras, nueces, maní.
- Aceitunas.
- Palta.
- Legumbres: lentejas, garbanzos, porotos, arvejas.
- Soja.
- Cereales: pan blanco, pan negro integral, avena, arroz blanco, pastas (fideos), pizza, galletas maná, ser o criollitas, galletas dulces.
- Grasas: manteca, medialunas, tortitas.
- Aceite de oliva.
- Aceite en general.

- Vino.
- Té verde.
- Mate: cebado, cocido.

### 3. Análisis de laboratorio:

- *Quimioluminiscencia:* PSA, testosterona, estrógeno, TSH, T4, T3, anticuerpo antitiroperoxidasa y antitiroglobulina.

Se utilizaron los siguientes valores de referencia que se encuentran en la tabla a continuación para compararlos con la población de varones en estudio.

**Tabla 7.** Valores de referencia de las hormonas. Extraídas de los análisis de laboratorio de los centros de Maipú y Ciudad.

Hormonas e indicadores	Valores de referencia
PSA (ng/ml)	40-49 años: 2,5
	50-59 años: 3,5
	60-69 años: 4,5
	70-79 años: 6,5
Testosterona (ng/dl)	20-49 años: 249-836
	≥50 años: 193-740
Estradiol (pg/ml)	25,8-60,7
TSH (μUI/ml)	0,27-4,20
T4 total (μg/dl)	5,1-14,1
T4 libre (ng/dl)	0,93-1,7
T3 total (ng/ml)	0,80-1,78
T3 libre (pg/ml)	2,0-4,4
Anticuerpo antitiroperoxidasa (UI/ml)	Hasta 34
Anticuerpo antitiroglobulina (UI/ml)	Hasta 110

### 4. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando GraphPad Prism 5.01 software (GraphPad Software Inc, CA, EE.UU.), seleccionándose los siguientes estadísticos descriptivos: media aritmética, como medida de tendencia central y

la desviación estándar, como medida de dispersión. Las diferencias en la distribución de las variables, según la presencia de patología prostática y según el centro médico de donde fueron seleccionados, se evaluaron mediante la prueba T de Student o U de Mann-Whitney según la normalidad de las mismas previamente determinada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La relación entre las variables seleccionadas se realizó con el Coeficiente de Correlación de Pearson. Las diferencias se consideran significativas si la probabilidad es 5% o menor.

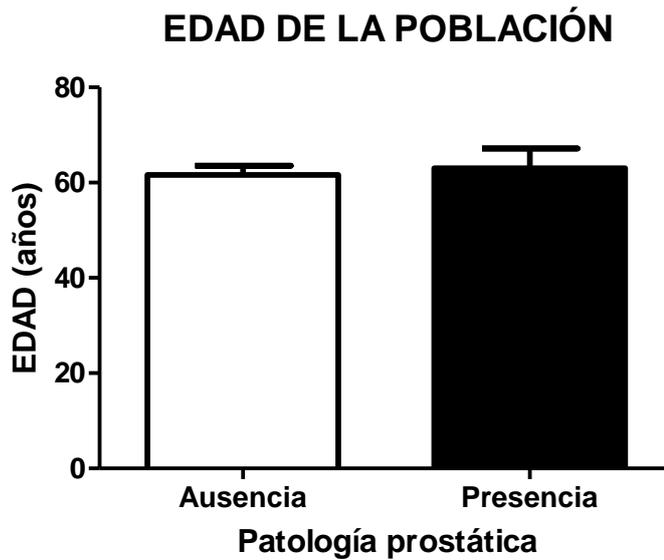
## CAPÍTULO N° 3: ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS

### Descripción de la Población

La población admitida para el estudio estuvo constituida por 33 pacientes de sexo masculino. La edad promedio fue de  $59,25 \pm 9,6$  años. Los mismos corresponden a 17 pacientes atendidos en el Sanatorio Maipú (con una edad promedio de  $68,94 \pm 6,19$  años) y 16 pacientes de la Clínica Andina de Urología (CAU), con una edad promedio de  $54,38 \pm 7,57$  años, ubicados en la calle Godoy Cruz T. al 650 de Maipú y en la calle Chile 865 de Ciudad, respectivamente. Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión especificados en materiales y métodos.

Del total hubo seis pacientes que tuvieron el PSA mayor de 4 ng/ml considerado valor de corte para indicación de biopsia. Posterior a la biopsia, dos de ellos fueron diagnosticados con CaP: uno con GG (grados de grupos pronóstico) 5, es decir, SG 4+5; y el otro con un GG 3 (SG 4+3). Los cuatro pacientes restantes presentaron HPB. Cabe destacar que sólo dos ellos tuvieron antecedentes familiares de CaP.

La edad promedio de los pacientes sin patología prostática fue de  $61,63 \pm 10,18$  años. Mientras que la de los pacientes con patología prostática, ya sea benigna o maligna, fue de 63 años  $\pm 10,18$  años. Por lo que no hay diferencia significativa en cuanto a la edad según la presencia o no de patología prostática (ilustración 5).



*Ilustración 5. Edades según la presencia o no de patología prostática.*

### Descripción según la valoración antropométrica

La población general en estudio presentó un peso promedio de  $83 \pm 12,7$  Kg. La talla promedio de la población fue de  $1,72 \pm 0,06$  m. El total de los voluntarios admitidos para el estudio presentaron un IMC de  $27,9 \pm 3,40$  Kg/m<sup>2</sup>, valor que corresponde a un sobrepeso según la clasificación de la OMS.

De los 33 voluntarios totales, siete presentaron un peso normal valor que equivale al 21,2%, dieciocho pacientes presentaron sobrepeso equivalente al 54,5% y ocho pacientes con obesidad que es el 24,2% de la población general (ilustración 6). Cuando se comparan estos valores con la población argentina según la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, se puede deducir que

esta muestra poblacional posee mayores índices de sobrepeso y obesidad (93).



**Ilustración 6.** *Porcentaje de pacientes que presentaron peso normal, sobrepeso y obesidad de la población en estudio.*

Estos valores de IMC se deben al elevado porcentaje de grasa corporal promedio ( $27,04 \pm 5,87\%$ ), el cual excede los valores normales. De los trece varones de 40 a 59 años, once presentaron niveles por arriba de lo normal de grasa corporal; y de los dieciséis pacientes de 60 a 79 años, nueve presentaron exceso de grasa corporal.

El porcentaje de grasa visceral promedio fue de  $12,57 \pm 4,74\%$ , el cual supera a los niveles normales mostrados en el capítulo anterior.

El valor medio de circunferencia de cintura fue de  $101,78 \pm 9,93$  cm, que se incluiría dentro del grupo de riesgo cardiovascular muy aumentado, y la circunferencia de cadera promedio fue de  $105,43 \pm 6,50$  cm. A partir de estos parámetros, se determinó el índice cintura/cadera medio que fue de  $0,96 \pm 0,069$  cm, que corresponde a una distribución de la grasa corporal mixta, es decir, que el tejido adiposo no predomina en ninguna zona del cuerpo en concreto.

La masa muscular promedio fue de  $32,66 \pm 3,03\%$ . Este valor se encuentra por debajo de los niveles normales.

No se observaron diferencias significativas entre las variables antropométricas estudiadas según la presencia o no de patología prostática, al igual que según la clínica donde fueron seleccionados los pacientes. Los valores hallados se encuentran en la siguiente tabla.

**Tabla 8.** Variables antropométricas con sus medias generales, y sus valores según la presencia o no de patología prostática y según la clínica.

Variable	Promedio general	Según patología			Según Clínica		
		Ausencia	Presencia	p	Maipú	CAU	p
Peso (Kg)	83 ± 12,70	85,62	80,98	n.s.	85,13	84,41	n.s.
Talla (m)	1,72 ± 0,07	1,72	1,69	n.s.	1,71	1,72	n.s.
IMC (Kg/m2)	27,9 ± 3,40	28,99	28	n.s.	29,38	28,2	n.s.
Circunferencia de cintura (cm)	101,78 ± 9,93	103,35	105,83	n.s.	106,82	100,4	n.s.
Circunferencia de cadera (cm)	105,43 ± 6,50	107,62	105,83	n.s.	108,24	106,2	n.s.
Índice cintura/cadera	0,96 ± 0,07	0,95	0,99	n.s.	0,98	0,94	n.s.
Grasa corporal (%)	27,04 ± 5,87	28,73	27,47	n.s.	29,01	27,96	n.s.
Grasa visceral (%)	12,57 ± 4,74	15	12	n.s.	15,64	13,2	n.s.
Masa muscular (%)	32,66 ± 3,03	31,62	31,98	n.s.	30,64	32,68	n.s.

n.s. diferencia no significativa entre las variables.

## Descripción según la Valoración de la ingesta

### Consumo de energía y macronutrientes

En esta sección se comparó la ingesta promedio de energía y nutrientes de la población admitida en el presente trabajo con las ingestas obtenidas por estudios poblacionales que se mencionan en las Guías Alimentarias para la Población Argentina (G.A.P.A) (94) y según las recomendaciones nutricionales de la OMS y de micronutrientes extraídos del Consejo de Alimentación y Nutrición, Instituto de Medicina, Academias Nacionales (95).

**Energía:** Resulta difícil comparar el consumo energético promedio de los pacientes del estudio con la población Argentina, ya que a nivel nacional sólo se dispone de datos del consumo aparente determinado a partir de la disponibilidad

alimentaria. La disponibilidad per cápita, hasta el año 2.011, fue de 3.100 kcal aproximadamente (94) y el consumo energético promedio, según un estudio representativo en la provincia de Córdoba (n= 4.328) de Aballay (96), fue de 2.850 Kcal. En cambio, en este trabajo fue de  $1.788 \pm 427,11$  Kcal/día. Aunque también se deben tener en cuenta las calorías dispensables, es decir aquellas calorías que unos alimentos tienen en exceso comparado con un producto equivalente” como los fiambres, embutidos, golosinas, dulces, azúcares, hamburguesas (94), etc. que no se contabilizaron en este estudio.

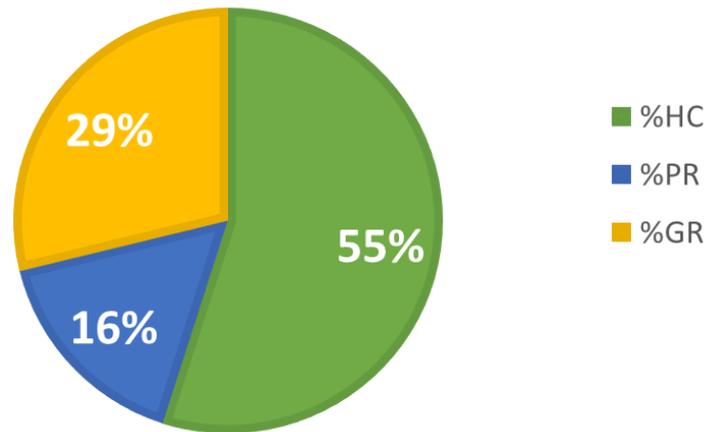
**Hidratos de carbono:** El porcentaje del valor calórico total aportada por los hidratos de carbono fue de 52% (ilustración 7), valor semejante al consumo aparente nacional que fue de 55% (94) y el estudio de Aballay que fue de 53% (96). Aunque la cantidad aportada por día (231,94 g) fue de casi la mitad del suministro por día a nivel nacional (434,2 g) determinado en el año 2.011.

**Proteínas:** La ingesta media de proteínas de la población en estudio fue de  $67,89 \pm 14,75$  g/día que corresponde al 15% del Valor calórico total (ilustración 7), el cual fue inferior al consumo aparente promedio del año 2.011 de la Argentina (100 g/día) y el estudio de Aballay que arrojó una ingesta de 108,42 g/día (96).

**Grasas:** En general, los valores hallados de consumo promedio de grasas en la población en estudio ( $54,07 \pm 17,27$  g/día), han sido inferiores tanto cuando se los compara con la disponibilidad alimentaria de 113,1 g en el año 2.011, como el estudio de Aballay que fue de 101 g/día (96). No obstante, como se explicó anteriormente, hubo alimentos que no se tuvieron en consideración en la encuesta que podrían contribuir al aumento de las grasas como alimentos procesados ejemplos salchichas, hamburguesas, productos lácteos enteros, etc.

El porcentaje del valor calórico total que aportan los ácidos grasos es de 26,87%, de los cuales un 9,80% corresponde a ácidos grasos saturados (valor normal según las recomendaciones de las Guías Alimentarias para la población argentina), un valor de ácidos grasos poliinsaturados (5,82%) que se encuentra por debajo del rango normal (6-11%) y el resto corresponde a ácidos grasos monoinsaturados.

## DISTRIBUCIÓN DE MACRONUTRIENTES



*Ilustración 7. Distribución de macronutrientes.*

**Fibra:** La ingesta de fibra dietética promedio de los varones fue significativamente inferior ( $7,73 \pm 3,37$  g/día) que las recomendaciones nutricionales generales de las Guías Alimentarias para la Población Argentina (25 g/día), según el consumo promedio de un estudio en la Universidad Nacional de Córdoba ( $14,48 \pm 5,25$  g/día) y el estudio de Aballay que fue de 20 g/día (96). Aunque se puede observar que en la mayoría de los estudios el consumo de fibra fue bajo en una gran parte de la población (94).

### Micronutrientes

**Sodio:** El consumo de sodio ( $1.294,70 \pm 413,66$  mg/día) se encontró dentro de los niveles recomendados por el informe de la FAO/OMS sobre el régimen alimentario, la nutrición y la prevención de las enfermedades crónicas (hasta 2.000 mg/día) (94). Aunque no se les preguntó a los pacientes la cantidad de sal que adicionan a los alimentos.

**Calcio:** El aporte medio de calcio de la población en estudio ( $645,54 \pm 216,67$  mg/día) fue superior al aporte determinado según encuestas nacionales y estudios locales (367 mg/día), pero igualmente inferior a las recomendaciones de 1.000 mg/día hasta los 70 años y 1.200 mg/día a partir de los 70 años (94).

**Hierro:** Se observó un consumo medio de hierro de  $11,14 \pm 3,79$  mg/día que cubre las recomendaciones de Consejo de Alimentación y Nutrición, Instituto de Medicina, Academias Nacionales de 8 mg/día (95). Esto se puede deber al consumo de carnes y la alta proporción de hierro que deriva de estos alimentos.

**Potasio:** La ingesta media de potasio ( $2.655,17 \pm 820,46$  mg/día) fue inferior a lo recomendado por la OMS de 3.500 mg/día y por el Centro de Nutrición y Alimentos del Instituto de Medicina que establece la Ingesta Adecuada de 4,7 g/día.

**Vitamina A:** La ingesta dietética promedio de vitamina A ( $921,24 \pm 252,96$  µg por día) cubrió las recomendaciones del Consejo de Alimentación y Nutrición, Instituto de Medicina, Academias Nacionales de 900 µg/día (95).

**Vitamina C:** La incorporación media fue de  $148,52 \pm 61,67$  mg/día, valor por encima de las recomendaciones (75 mg/día) (95).

**Vitamina E:** El aporte medio ( $6,00 \pm 2,33$  mg/día) no alcanzó a cubrir las recomendaciones (15 mg/día) (95).

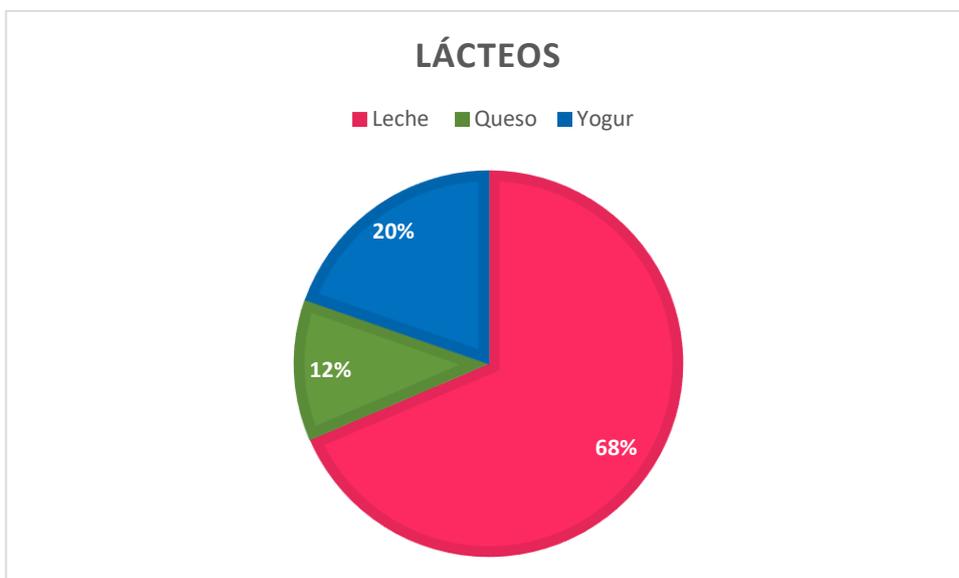
**Tiamina, Riboflavina y Niacina:** En cuanto al aporte medio de vitamina B1, B2 y Niacina se puede concluir que las primeras dos ( $11,57 \pm 19,65$  mg/día y  $1,28 \pm 0,36$  mg/día, respectivamente) cubrieron las recomendaciones del Consejo de Alimentación y Nutrición (1,2 y 1,3 mg/día), en cambio la niacina no ( $12,20 \pm 3,76$  mg/día vs 16 mg/día) (95).

**Glucosinolatos:** El consumo medio de GLS fue de  $25,69 \pm 23,05$  mg/día. De acuerdo a los vegetales crucíferos más consumidos (rabanitos, repollo y coliflor), se determinaron los GLS mayoritarios que fueron la glucobrassicina ( $5,43$  mg/día  $\pm 5,23$ ) y la sinigrina. Este consumo fue superior al determinado en el estudio EPIC-Heidelberg de 7,9 mg/día (83).

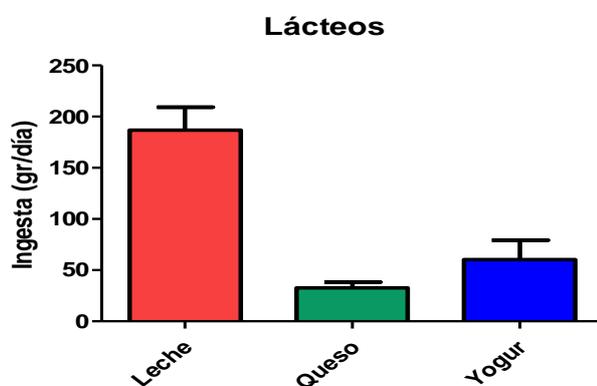
### Consumo por grupos de alimentos

**Lácteos:** El consumo de leche promedio fue menos de 1 vaso por día (182,97 cc/día), también inferior cuando se lo compara con la ingesta obtenida por datos

del INDEC, SENASA y FAO de 540 cc por día (94). Los lácteos más consumidos fueron la leche, el yogur y, luego, el queso (ilustraciones 8 y 9).



*Ilustración 8. Porcentaje que aportan la leche, yogur y queso del total de lácteos por día.*

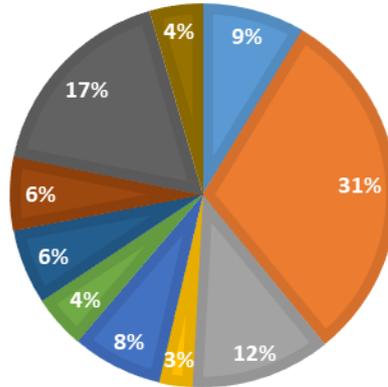


*Ilustración 9. Consumo promedio de leche, queso y yogur en gramos por día.*

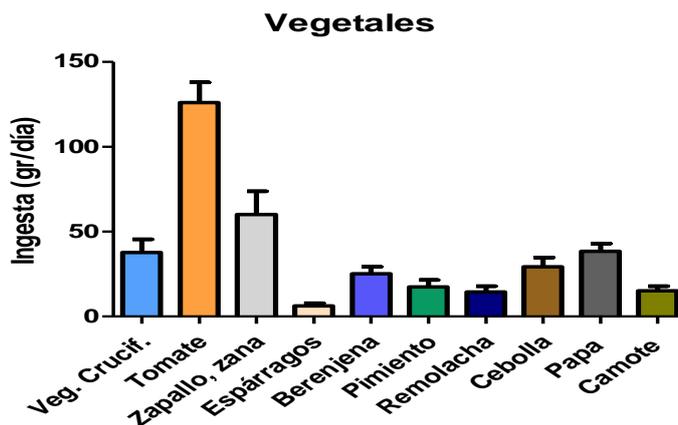
**Vegetales:** El consumo medio de vegetales de la población en estudio fue de  $340,77 \pm 150,22$  gramos por día. Ingesta superior a la observada en los participantes del estudio de Aballay en Córdoba de 250 g/día (96).

## VEGETALES

■ Veg. Crucif.    ■ Tomate    ■ zapallo, zana    ■ espárragos    ■ berenjena  
■ pimiento    ■ remolacha    ■ cebolla    ■ papa    ■ camote



**Ilustración 10.** Porcentaje que corresponde a cada vegetal del consumo de vegetales total por día.

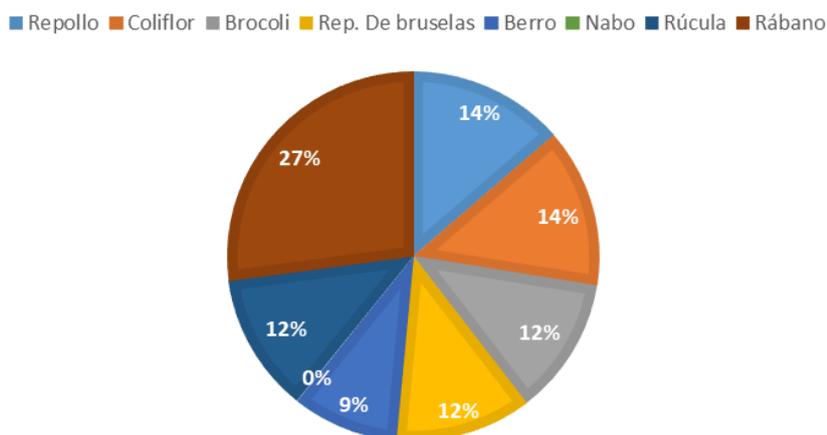


**Ilustración 11.** Consumo promedio diario de todos los vegetales en gramos por día

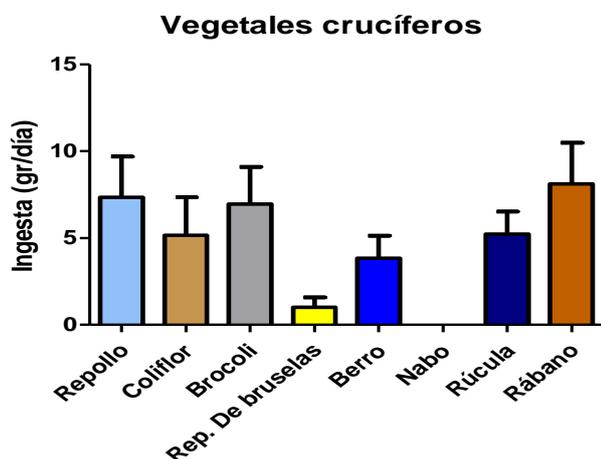
En las ilustraciones 10 y 11, se observa un mayor consumo de tomate seguido de zapallo y zanahoria mientras que los demás vegetales fueron ingeridos en menor proporción. Por ello, se puede concluir que los pacientes presentaron una ingesta normal de vegetales pero de escasa variedad. Esto es similar a los estudios nacionales y un análisis llevado a cabo en el año 2.010 en donde el tomate y la papa ocupan los primeros lugares (94).

El consumo medio de vegetales crucíferos fue de  $34,52 \pm 24,73$  gramos/día. Los vegetales crucíferos más consumidos se encuentran en la ilustración 12, con un predominio de rabanitos, seguido de repollo y coliflor. El brócoli, repollito de Bruselas, rúcula y berro fueron ingeridos en menores cantidades. Ningún paciente refirió el consumo de nabo.

### VEGETALES CRUCÍFEROS

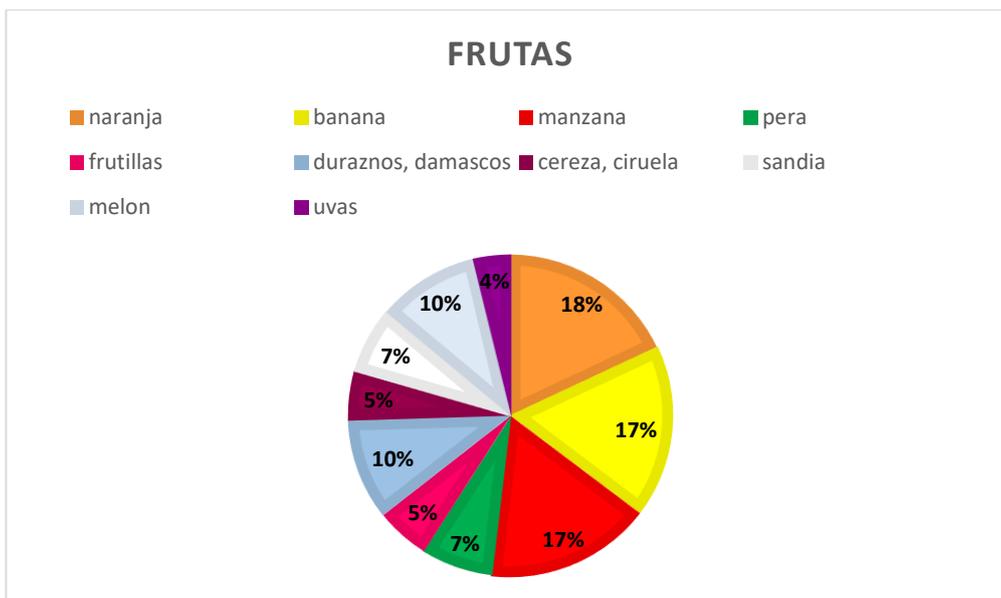


**Ilustración 12.** Porcentaje que cada vegetal crucífero aporta del consumo promedio diario de vegetales crucíferos.

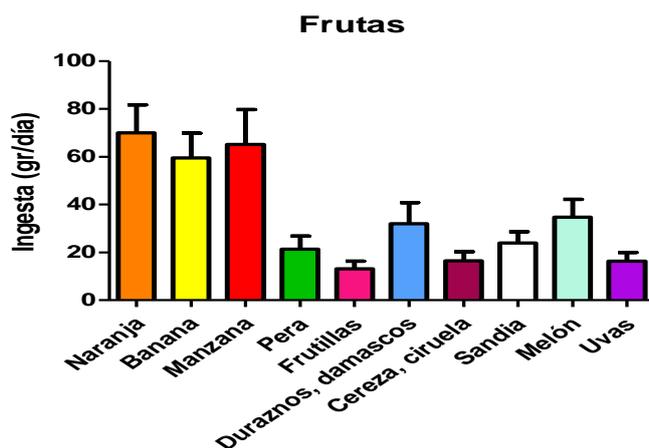


**Ilustración 13.** Consumo promedio de vegetales crucíferos gramos por día.

**Frutas:** El consumo promedio de frutas ( $331,19 \pm 229,15$  g/día) fue mayor a lo expresado en el estudio de Córdoba de 250 g (96). Las frutas más consumidas fueron la naranja, banana y manzana (ilustraciones 14 y 15).

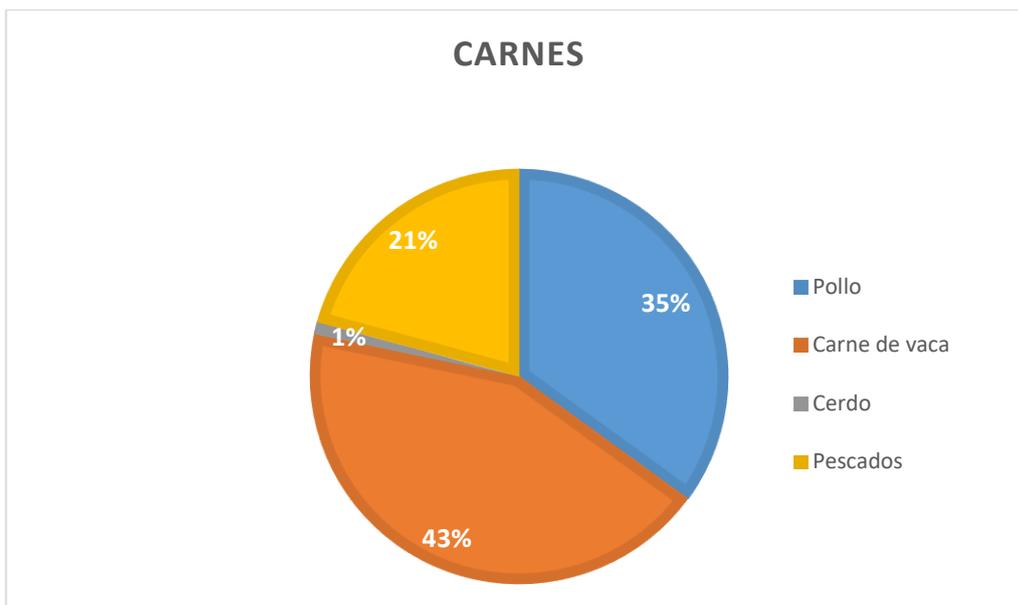


**Ilustración 14.** Porcentaje que cada fruta aporta al consumo promedio de frutas por día.

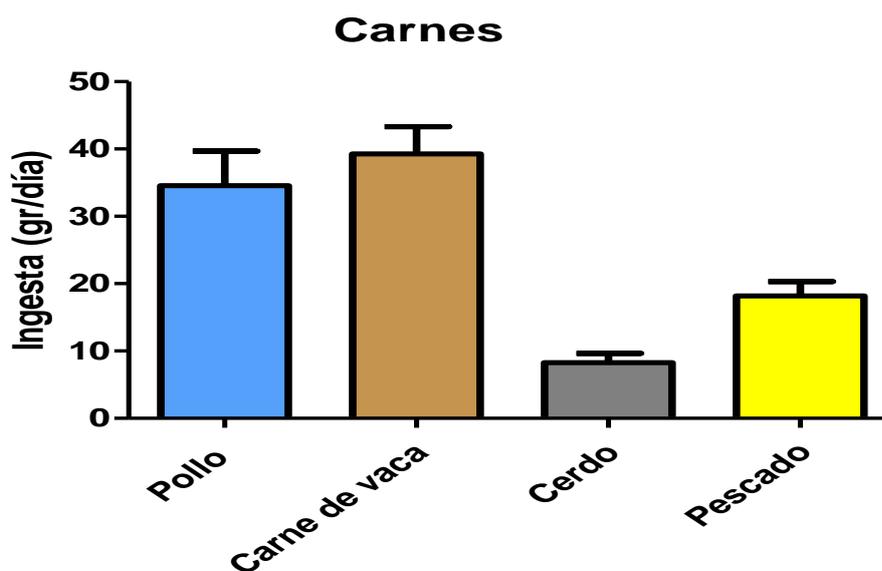


**Ilustración 15.** Consumo promedio diario de todas las frutas en gramos por día.

**Carnes:** El consumo promedio de carnes (pollo, carne de vaca, cerdo y pescados) fue de 99,39 g/día, es decir, 1 bife pequeño por día, valor semejante al descrito en las G.A.P.A de 96 g/día. Con respecto a la distribución, cuando se lo compara con las G.A.P.A (94), se observó un menor consumo de carne de vaca (43% vs. 54-60%) y cerdo (1% vs. 5-7%), igual ingesta de pollo (35%) y mayor aporte de pescado (21% vs. 8%) (ilustraciones 16 y 17).

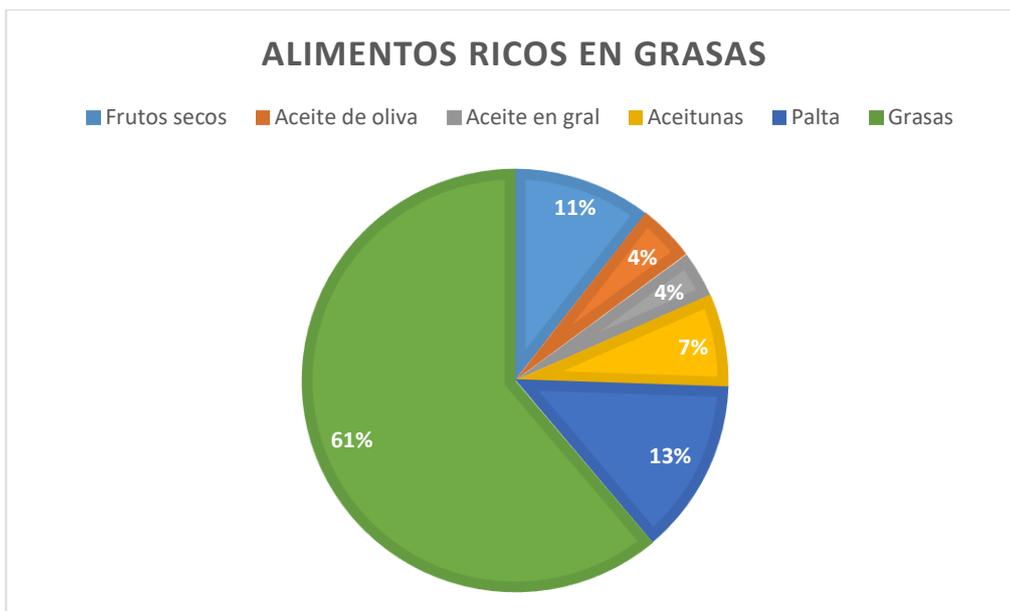


*Ilustración 16. Porcentaje que cada tipo de carne aporta al consumo promedio de carnes por día.*

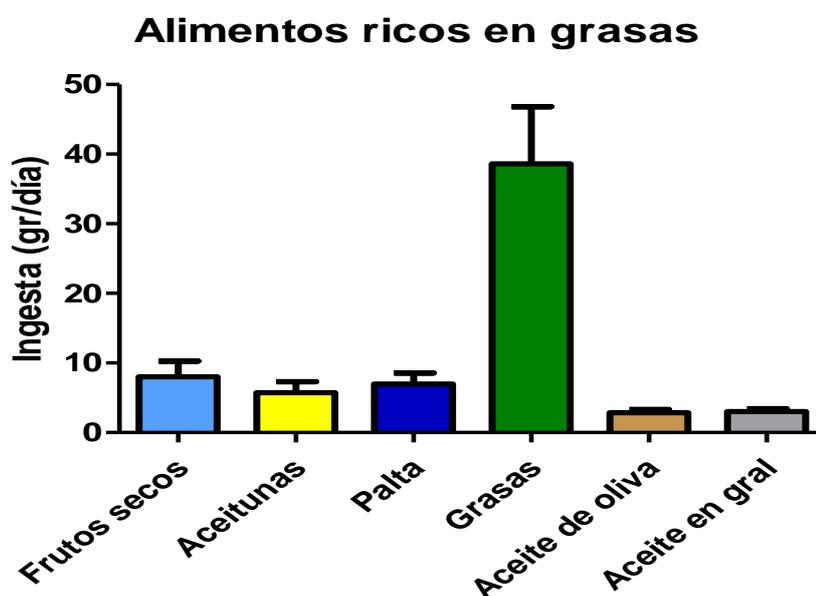


*Ilustración 17. Consumo promedio de carnes en gramos por día.*

**Alimentos ricos en grasas:** Los alimentos más ingeridos fueron los que se encuentran dentro del grupo de las grasas (facturas, tortitas, y manteca) con un valor de  $53,48 \pm 52,30$  g/día, luego la palta ( $11,66 \pm 9,38$  g/día) y los frutos secos ( $9,21 \pm 11,39$  g/día), aceitunas ( $6,24 \pm 4,65$ ), aceite de oliva y aceites en general ( $3,79 \pm 2,67$  g/día y  $3,1 \pm 2,16$ , respectivamente) (ilustraciones 18 y 19).



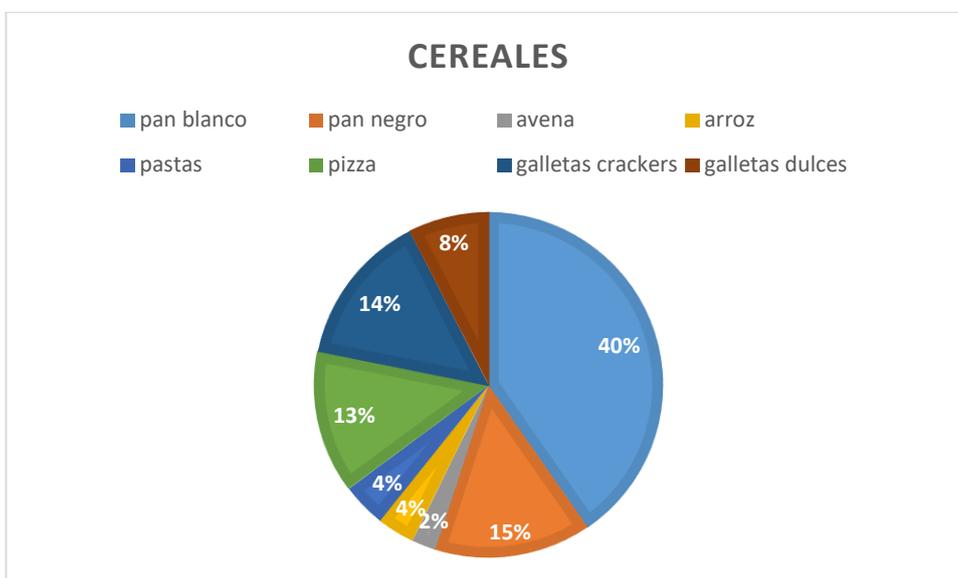
**Ilustración 18.** Porcentaje que cada tipo de alimento rico en grasa aporta al consumo promedio total de estos alimentos.



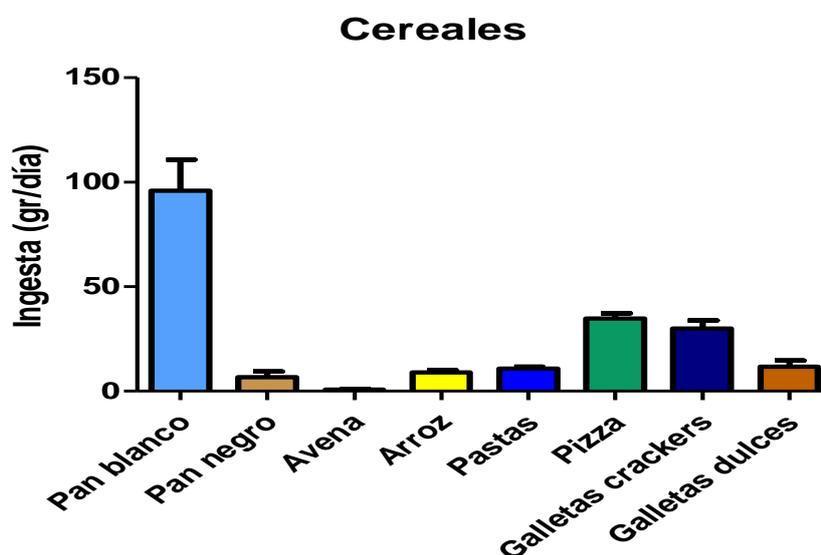
**Ilustración 19.** Consumo promedio diario de alimentos ricos en grasas en gramos por día.

**Cereales:** Los varones consumieron en promedio  $183,19 \pm 97,56$  g/día, siendo menor que el determinado en el estudio de Aballay de 250 g (96). Predomina el consumo de pan blanco (aproximadamente dos bollitos por día), seguido del pan

negro, galletas de agua o salvado, pizza, galletas dulces y en menor cantidad pastas, arroz y avena (ilustraciones 20 y 21). En cuanto a la ingesta de legumbres ( $20,08 \pm 11,99$  g diarios) coincide con lo expresado en las G.A.P.A que su consumo sigue siendo bajo en la mesa de los argentinos (94).



**Ilustración 20.** Porcentaje que cada cereal aporta al consumo promedio diario de cereales.



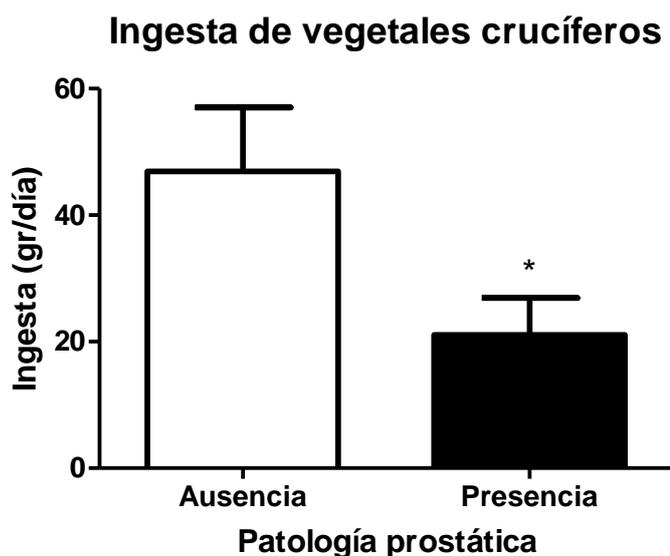
**Ilustración 21.** Consumo promedio diario de cereales en gramos por día.

Ningún varón encuestado consumió soja, y uno sólo dijo que bebía té verde.

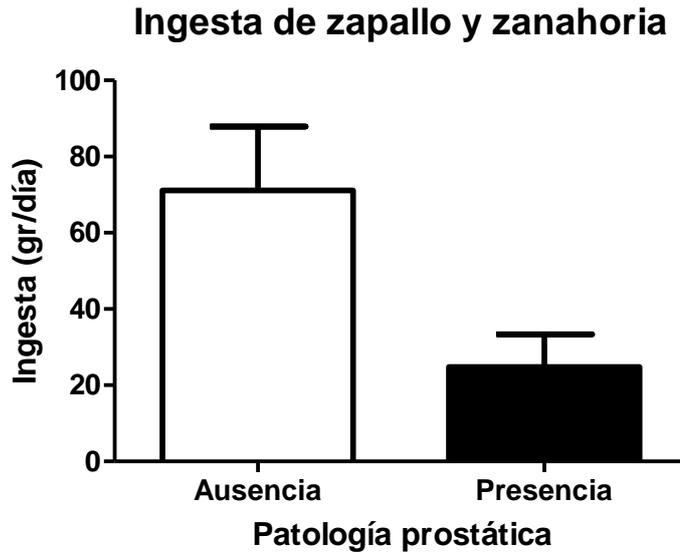
**Vino:** Tomaban aproximadamente un vaso de vino diario ( $185,28 \pm 280,75$  cc). Sólo dos pacientes no tomaban esta bebida alcohólica.

**Mate:** Sólo dos participantes no tomaban mate.

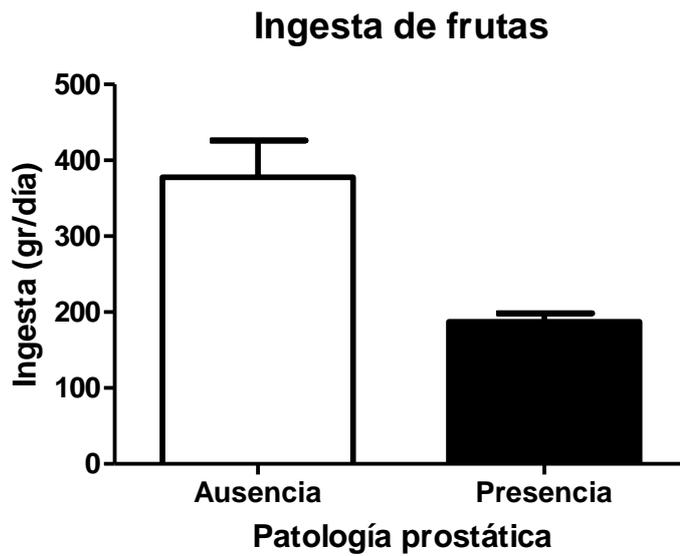
Finalmente, se compararon las diferentes variables comprendidas dentro de consumo de alimentos, energía, macro y micronutrientes según la presencia o no de patología y según la clínica en donde fueron atendidos. Los únicos alimentos en los que se halló una diferencia significativa según la presencia o no de patología prostática fueron los vegetales crucíferos, es decir, que el consumo fue mayor en aquellos pacientes sin enfermedad prostática (ilustración 22). A su vez, el zapallo y zanahoria (ilustración 23), frutas (ilustración 24) y frutas secas (ilustración 25) presentaron una tendencia a ser mayor su ingesta en los varones sin enfermedad prostática.



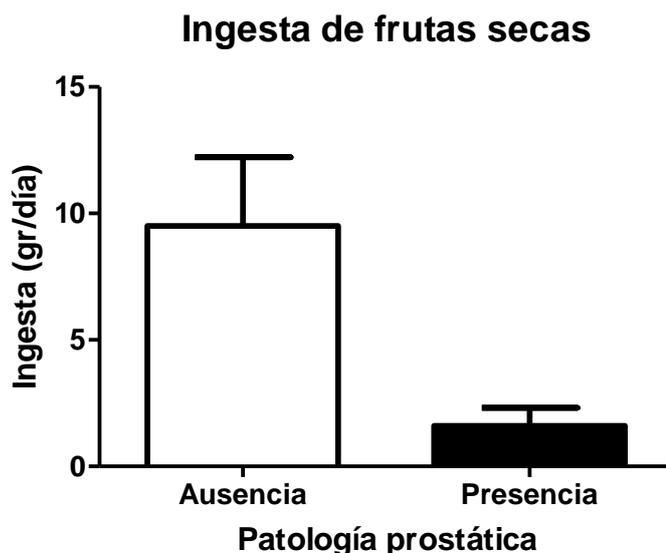
*Ilustración 22. Consumo de vegetales crucíferos promedio según la presencia o no de patología prostática.*



*Ilustración 23. Consumo promedio de zapallo y zanahoria en pacientes sin enfermedad prostática y pacientes que sí poseen enfermedad prostática.*



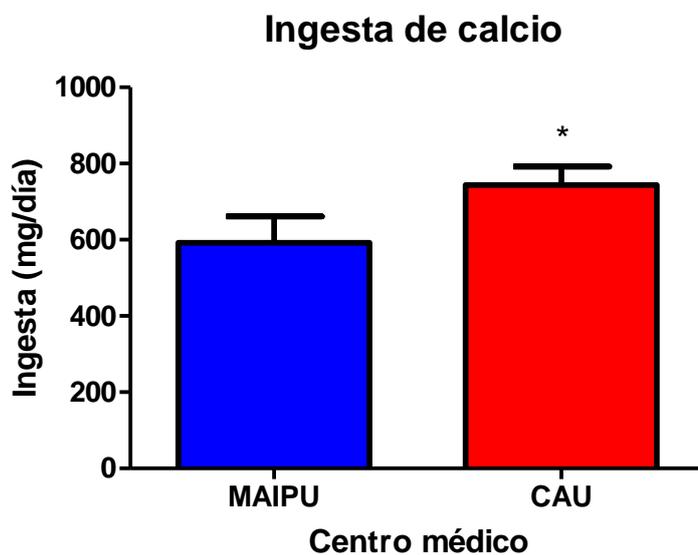
*Ilustración 24. Consumo promedio de frutas según la presencia o no de patología prostática.*



*Ilustración 25. Consumo promedio de frutas secas según la presencia o no de patología prostática.*

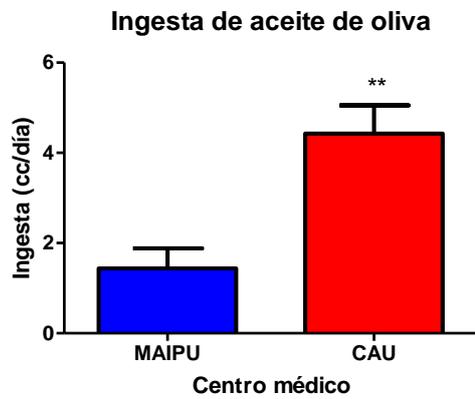
Por otra parte, se estableció que los nutrientes y alimentos que evidenciaron diferencias significativas de acuerdo al centro médico fueron:

- Calcio: fue mayor su aporte en la CAU que en el Sanatorio Maipú (ilustración 26).

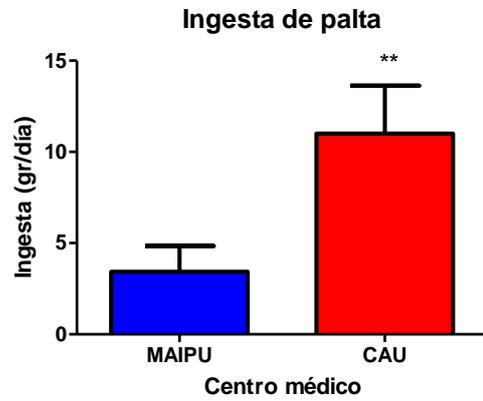


*Ilustración 26. Aporte de calcio promedio de los pacientes según centro médico.*

- Aceite de oliva y palta: fue mayor su consumo en la CAU (ilustraciones 27 y 28).

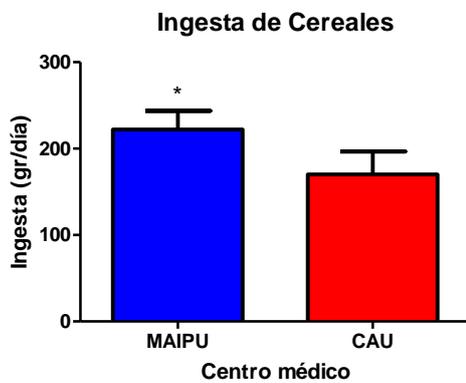


**Ilustración 27.** Consumo promedio de aceite de oliva según centro médico.

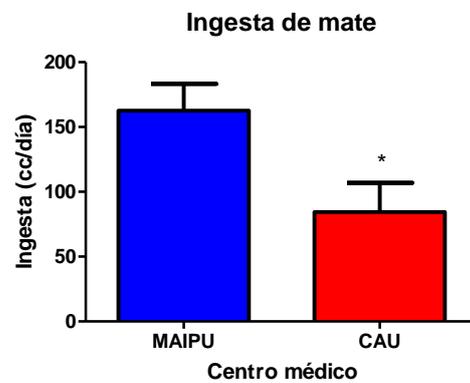


**Ilustración 28.** Consumo promedio de palta según centro médico.

- Mate y cereales: fue mayor su ingesta en el Sanatorio Maipú (ilustraciones 29 y 30).



**Ilustración 29.** Consumo de cereales promedio según centro médico.



**Ilustración 30.** Consumo de mate promedio según centro médico.

## Descripción según valores hormonales

**Tabla 9.** Valores hormonales con sus medias generales, y los valores en aquellos pacientes que presentan o no pat. prostática y según la clínica.

Variables	Población general	Según patología			Según Clínica		
		Ausencia	Presencia	p	Maipú	CAU	p
PSA (ng/ml)	7,33 ± 18,73	1,14	24,61	≤0.001***	2,19	9,34	n.s.
Testosterona (ng/dl)	473,84 ± 174,41	468,30	387,58	n.s.	433,75	484,57	n.s.
Estradiol(pg/ml)	23,7 ± 10,79	22,87	21,97	n.s.	22,70		
TSH (μUI/ml)	9,88 ± 21,14	8,52	4,13	n.s.	11,63	3,18	n.s.
T4 total (μg/dl)	6,18 ± 2,01	6,11	5,67	n.s.	5,42	7,64	n.s.
T4 libre (ng/dl)	0,96 ± 0,21	1,07	1,02	n.s.	1,14	0,88	n.s.
T3 total (ng/ml)	37,90 ± 44,19	24,75	24,37	n.s.	1,19	66,45	n.s.
T3 libre (pg/ml)	19,84 ± 35,86	8,79	24,66	n.s.	2,91	59,33	n.s.

Anticuerpo antiperoxidasa (UI/ml)	241,20 ± 640,73	169,18	30,35	n.s.	167,22	38,18	n.s.
Anticuerpo antitiroglobulina (UI/ml)	56,79 ± 96,07	47,47	10,43	n.s.	35,48	52,14	n.s.

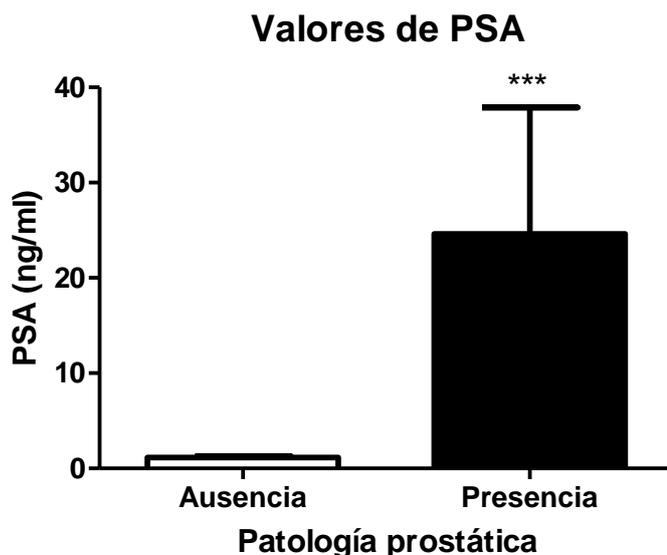
n.s. diferencia no significativa entre las variables. \*\*\* p<0.001 diferencia muy significativa.

La media de PSA de toda la población de varones fue de 7,33 ng/ml, valor que supera los niveles normales de acuerdo a todas las edades.

Los valores promedios de la testosterona y el estradiol fueron de 473,84 ng/dl y 23,7 pg/ml, respectivamente. En el caso de la testosterona se encuentran dentro de los niveles normales, en cambio los niveles de estradiol se encuentran por debajo de los valores normales.

Se observó que un 30,3% (10 pacientes) de la población general presentó hipotiroidismo. Estos fueron excluidos del análisis estadístico en relación a la TSH, HT y anticuerpos antitiroideos. En el Sanatorio Maipú, el 41,17% de los varones presentaron hipotiroidismo (7/17) y en la CAU, el 18,75% (3/16). La mitad de los seis pacientes con patología prostática padecían hipotiroidismo primario.

Tal como era esperado, los voluntarios con patología prostática (HPB o CaP) tenían valores más altos de PSA (ilustración 31). Aunque no hubo diferencia significativa cuando se compararon las clínicas.

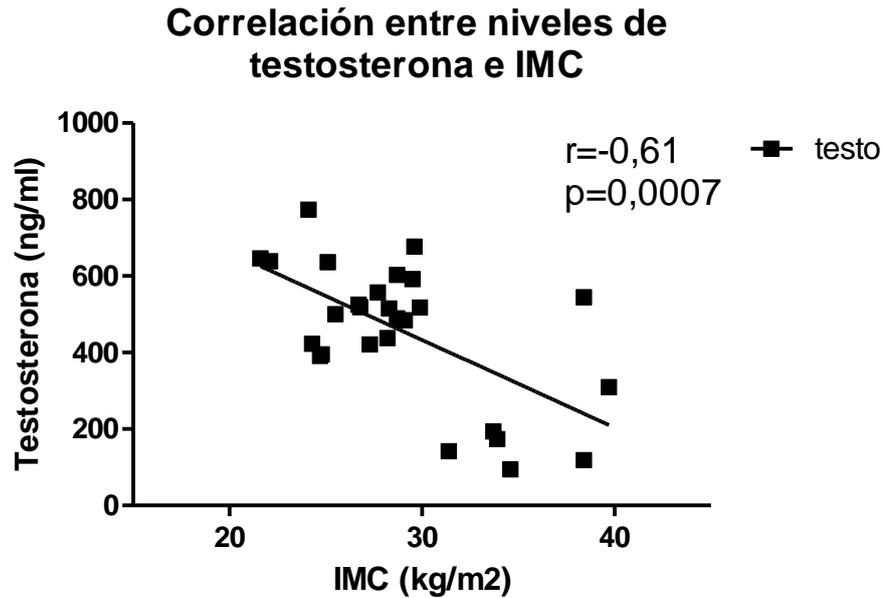


*Ilustración 31. Niveles de PSA promedio según la presencia o no de patología prostática. Elaboración propia.*

No se pudo determinar una asociación entre las hormonas sexuales (testosterona y estradiol) y las HT de acuerdo a la presencia o no de patología prostática, ya que sólo se contó con seis pacientes con enfermedad prostática, por lo que en un futuro se incluirá un mayor número de pacientes.

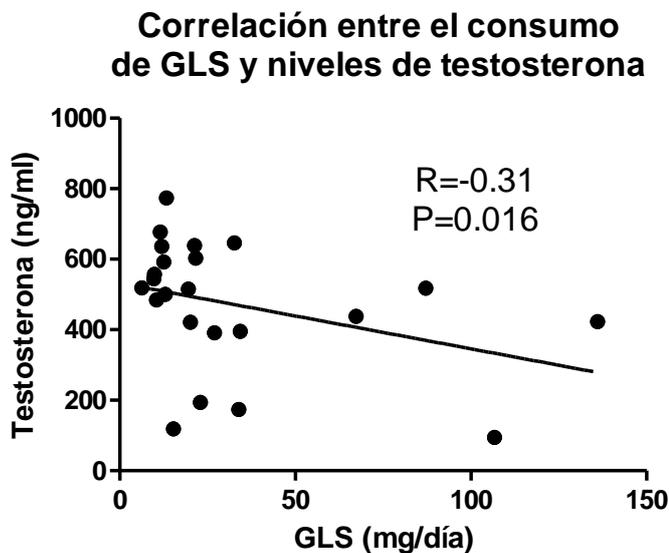
## CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES

Según evidencia científica, el sobrepeso y obesidad influye en los valores de PSA, testosterona y estradiol. Por lo que se correlacionaron estos factores y se observó que hubo una relación entre el IMC y la testosterona, es decir, que a mayores valores de IMC menores niveles de testosterona (ilustración 32).

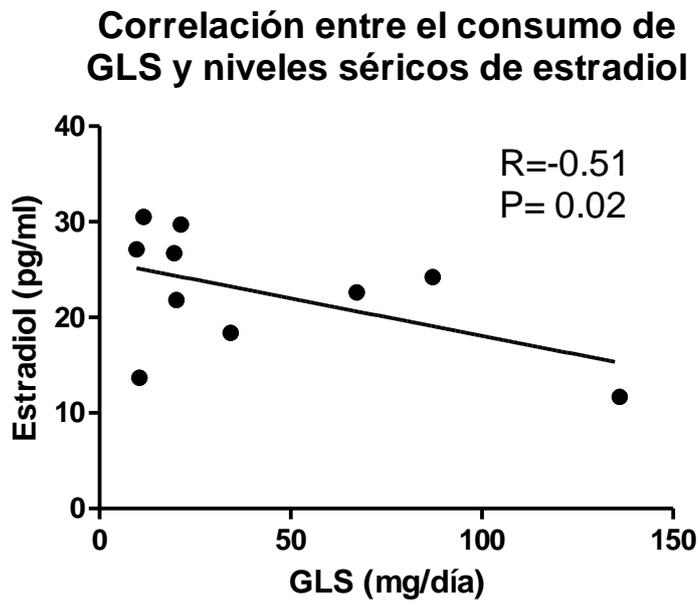


*Ilustración 32. Correlación entre el IMC y la testosterona.*

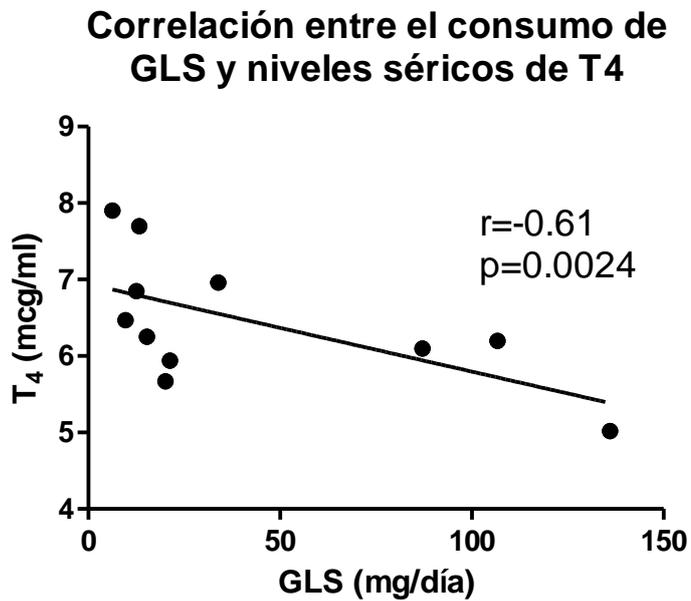
Se observó una correlación inversa entre el consumo de GLS (ilustraciones 33-35) y de glucobrassicina (ilustraciones 36-38) con los niveles circulantes de hormonas como la testosterona, estradiol y T4 total, es decir, que a mayor aporte de GLS y glucobrassicina (componentes bioactivos de los vegetales crucíferos) menores niveles de testosterona, estradiol y T4 total. Cabe destacar que, en el caso del estradiol, se excluyeron los participantes de la CAU debido a la falta de sensibilidad de la técnica de detección utilizada en dicho centro.



*Ilustración 33. Correlación GLS y testosterona.*

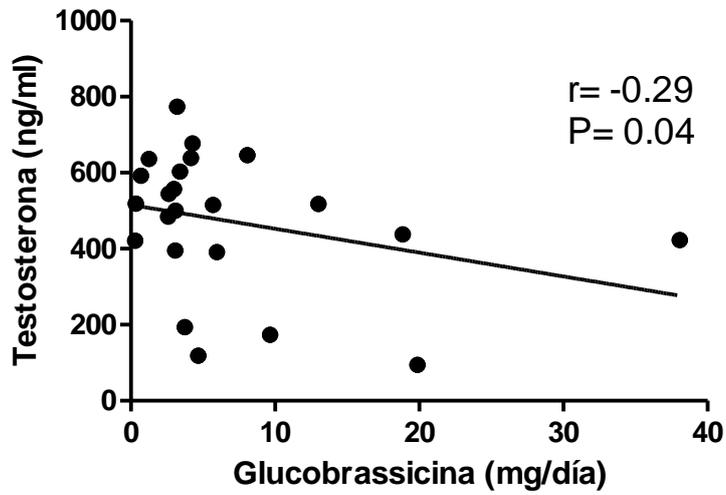


*Ilustración 34. Correlación GLS y estradiol.*



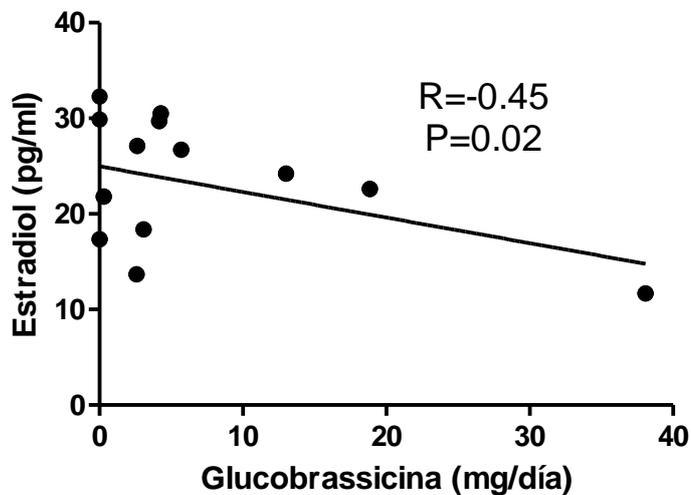
*Ilustración 35. Correlación GLS y T4 total.*

### Correlación entre el consumo de Glucobrassicina y niveles de testosterona



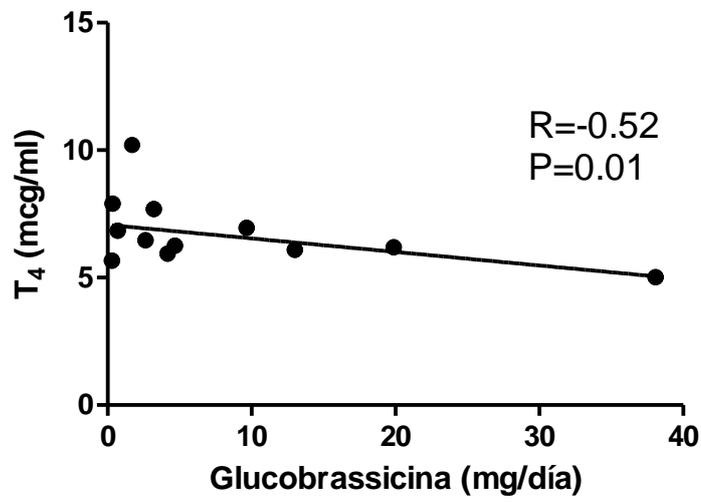
*Ilustración 36. Correlación glucobrassicina y testosterona.*

### Correlación entre el consumo de Glucobrassicina y niveles de estradiol



*Ilustración 37. Correlación glucobrassicina y estradiol.*

**Correlación entre el consumo de  
Glucobrassicina y niveles séricos de T4**



*Ilustración 38. Correlación Glucobrassicina y T4 total.*

## CONCLUSIÓN

El desarrollo del CaP está asociado a factores endógenos y exógenos.

### Factores endógenos

En el presente estudio, ninguno de los factores endógenos inmodificables (**edad**, **etnia** e **historia familiar**) tuvo influencia en la carcinogénesis prostática.

El único valor que se asoció positivamente con el riesgo de CaP es el **PSA**, ya que todos los individuos del estudio con PSA elevado tuvieron enfermedad prostática benigna o maligna.

Cuando se analizaron los niveles séricos de las hormonas sexuales (**estrógeno** y **testosterona**) y **HT** en relación al CaP, nuestro estudio, al igual que otros trabajos epidemiológicos, arrojó resultados inconsistentes. Por ejemplo, tres estudios demostraron riesgo reducido en aquellos con las concentraciones más altas de estrógenos (97, 98, 99). En contraste, un estudio con 275 casos de CaP reportó un riesgo aumentado con los más altos cuartiles de estrona (100). En el caso de la testosterona, un reciente análisis de 18 estudios prospectivos no encontró asociación entre los andrógenos y el riesgo de CaP. Sin embargo, tanto la testosterona como el estradiol en estudios in vitro con líneas celulares de CaP estimulan procesos de proliferación (7). Estas inconsistencias pueden deberse a que el efecto de ambas hormonas depende de la actividad de sus receptores, en el caso del estradiol tiene dos receptores con actividades diferentes, uno de los cuales produce efectos proliferativos ( $RE\alpha$ ) y el otro ejerce efectos contrarios ( $Re\beta$ ) (100). Y en referencia a la testosterona, la alteración en la actividad del AR permite que la enfermedad progrese a un estadio llamado resistencia a la castración. Sucede lo mismo con las HT, que también se han determinado sus efectos proliferativos en líneas celulares de CaP, aunque teniendo en cuenta que estas actúan potenciando a los andrógenos, aumentando la expresión de PSA y el nivel total de AR celular y nuclear (4).

### Factores exógenos

Si bien en esta tesina no se observó relación entre la **obesidad** y la carcinogénesis prostática, sí coincide con el estudio de WCRF (52) en donde se la asoció con la enfermedad prostática avanzada, ya que se evidenció que el paciente que mostró el mayor score de Gleason fue a su vez el que presentó mayor grado de obesidad.

Otro factor relevante en la carcinogénesis prostática es la **alimentación y nutrición**. Los productos lácteos y las dietas altas en calcio, a diferencia del estudio de WCRF (52), no sugirieron un riesgo aumentado en esta investigación, lo que puede ser debido a la baja ingesta de estos alimentos que presentó la población en estudio. En cuanto al aporte de energía, macro y demás micronutrientes tampoco hubo asociación. Aunque presentaban escasa variedad en el consumo de vegetales, entre los mayoritarios se encontraban el zapallo y zanahoria, que a su vez fue mayor su consumo en pacientes sin patología prostática. También las frutas y los frutos secos fueron ligeramente más consumidos en pacientes sin patología prostática.

Siendo los alimentos principales en estudio los vegetales crucíferos, se halló en esta tesina resultados similares a los trabajos epidemiológicos llevados a cabo por otros investigadores en donde se encontró que estos tuvieron una relación inversa con el riesgo de CaP (83). El aporte de vegetales crucíferos fue mayor en nuestro trabajo que en los estudios de EPIC en donde se estudiaron hombres españoles cuya media fue de 4,1 g/día y el estudio de EPIC europeo que fue de 15,8 g/día (83).

En el presente estudio se encontró una tendencia a ser mayor el consumo de GLS en pacientes sin patología prostática, a diferencia del estudio EPIC (83) en donde se obtuvo una diferencia significativa, por lo que en esta tesina no se puede atribuir toda la responsabilidad a los GLS de la actividad anticancerígena de los vegetales crucíferos. Sin embargo, resultó ser regulador de las hormonas sexuales y T4 total.

En referencia a la testosterona, hubo una correlación inversa entre el consumo de GLS y glucobrassicina y niveles de testosterona, es decir, que a mayor consumo de estos compuestos menores niveles de testosterona. El único estudio con el que se lo puede comparar es uno en donde se administraron

cápsulas de DIM de absorción mejorada a pacientes con CaP, y se midieron los niveles de testosterona antes y después de la terapia con DIM. Los resultados fueron que del total de veintiséis pacientes, quince presentaron aumento de sus niveles, en seis disminuyeron y en cinco no hubo cambios (106). Sin embargo, en este estudio sólo se correlacionaron los valores sanguíneos de testosterona y no se realizaron estudios a través de la técnica de inmunohistoquímica en donde se analice la expresión del AR. El DIM ejerce su efecto antiandrógeno también inhibiendo por varias vías a este receptor, afectando por un lado su fosforilación, expresión y su traslocación al núcleo. La última acción se puede explicar porque el compuesto DIM tiene una geometría conformacional y distribución de cargas similar a un antagonista sintético de AR, pudiendo unirse a este receptor (12).

Cuando se relacionó el consumo de GLS y glucobrassicina con los niveles séricos de estrógenos, principalmente estradiol, se obtuvo una correlación inversa. Estos cambios pueden ser debido a la acción del DIM sobre el metabolismo del estradiol, aumentando su conversión a 2-OHE (2-hidroxiestrone) metabolitos estrogénicos “buenos” que tienen propiedades antiproliferativas. No obstante, como se explicaba anteriormente el efecto de los estrógenos en la carcinogénesis puede no depender tanto de las concentraciones séricas de estrógenos sino de la actividad de sus receptores. El DIM se ha hallado que ejerce efectos sobre estos, en el caso del RE $\alpha$  aumenta su degradación proteica, y en el caso de RE $\beta$  a través de un mecanismo independiente de ligando permite la activación de elementos de respuesta a estrógenos, y la transcripción de genes que son antiproliferativos, antiinflamatorios y, potencialmente, anticancerígenos (79). Para poder comprobar estos efectos serían necesarios más estudios en donde se evalúen la influencia del DIM sobre los RE.

Los resultados obtenidos en relación al consumo de estos componentes bioactivos y los niveles circulantes de hormonas sexuales, podríamos esperar que sucediera lo mismo con el PSA; ya que la expresión de este indicador prostático depende de la unión y traslocación al núcleo del AR con su ligando (testosterona) que se acoplan a segmentos de ADN conocidos como elementos de respuesta a andrógenos y así permiten la expresión del PSA (79). Sumado a

la acción del estradiol quien se ha visto potencia el efecto del AR (7). Cabe destacar que el único estudio cuyo objetivo fue medir el cambio en el nivel de PSA por el DIM observó que un solo paciente presentó una reducción del 50% del PSA, otro tuvo una estabilización y los diez restantes tuvieron una desaceleración del aumento de PSA. En este estudio, no hubo correlación entre los parámetros de PSA y los fitoquímicos. Lo cual se podría explicar por los múltiples factores que afectan a los niveles de PSA como la edad, el sobrepeso y obesidad.

Los trabajos de investigación nombrados en relación al PSA y testosterona (106) no son equivalentes a esta tesina, porque son estudios de experimentación en donde administraron dosis diarias controladas a través cápsulas de DIM (metabolito de los GLS) de absorción mejorada por un determinado período de tiempo, a pacientes que ya presentaban CaP, pudiendo ser diferente su acción que en pacientes sin enfermedad prostática.

En referencia a las HT, hubo una correlación inversa entre la ingesta de GLS y glucobrassicina y la concentración sérica de T4 total. Principalmente, se ha comprobado un efecto adverso sobre la síntesis de HT en estudios con animales (107). Los compuestos responsables fueron la progoitrina, que es degradada por la mirosinasa a goitrina y el ión tiocianato, que se obtiene por la degradación enzimática de los glucosinolatos indólicos. En el caso de la goitrina, se cree que actuaría inhibiendo la incorporación de iodo a la glándula tiroidea. Aunque este efecto se demostró en un estudio en el cual administraron este compuesto recristalizado a humanos y hallaron que sólo una dosis mínima de 25 mg de goitrina produjo una disminución de la incorporación de iodo (108). Y con respecto al ión tiocianato, es considerado un inhibidor competitivo del simporte de sodio/iodo que se encuentra en la membrana basolateral de las células foliculares de la tiroides (82). En nuestro estudio, aunque la ingesta de vegetales crucíferos es relativamente baja y el contenido de progoitrina también es escaso, uno de los GLS mayoritarios fue la glucobrassicina (GLS indólico) del cual deriva el tiocianato.

Uno de los limitantes de este trabajo fue el bajo número de pacientes que presentaron enfermedad prostática. Otro limitante que se debe tener en cuenta

es que la información de la ingesta de GLS de los pacientes es limitada debido a que, como se señalaba en uno de los capítulos, hay varios factores que afectan el nivel de GLS en los alimentos los cuales no se pueden controlar. Además, no se conoce con detalle la biodisponibilidad y el metabolismo de los GLS.

En conclusión, no se corrobora la hipótesis, ya que los GLS y glucobrassicina regulan los niveles circulantes de testosterona, estradiol y T4, hormonas que participan en la carcinogénesis prostática pero dichos efectos no se traducen en cambios en el PSA. Son necesarios estudios más profundos, en donde se midan diferentes variables como los metabolitos de DIM en sangre que se producen como consecuencia de los vegetales crucíferos normalmente consumidos por los adultos. Sumado a trabajos de investigación in vitro e in vivo en animales para analizar el efecto del DIM sobre los receptores hormonales. Esto daría las bases para poder llegar a considerar a los vegetales crucíferos como quimiopreventivos.

Es importante aclarar que como Nutricionistas, debemos recomendar a los pacientes que están cursando un CaP o cualquier tipo de neoplasia, una dieta saludable en donde incorporen una cantidad adecuada y variada de frutas y vegetales y principalmente los vegetales crucíferos. Que se destacan por sus componentes bioactivos que tienen la habilidad de atacar a múltiples vías moleculares que promueven a la apoptosis, a la inhibición de la proliferación y disminución de la inflamación. Además, del efecto demostrado sobre los niveles hormonales. También, se aconseja un consumo de lácteos moderado, un consumo limitado de carnes principalmente rojas, de grasas de origen animal y todos los alimentos refinados altos en azúcares.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). 44 688 858 [Internet]. Vol. 558.2018.p.1–2. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf>.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). WHO\_PCP\_45359368 [Internet]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/graph6.asp>.
3. Registro de Cáncer de MENDOZA, Argentina (2014) [Internet]. 2014. Available from: <http://www.salud.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/7/2018/10/Incidencia-2014-Male.pdf>.
4. Zhang S, Hsieh ML, Zhu W, Klee GG, Tindall DJ, Young CYF. Interactive effects of triiodothyronine and androgens on prostate cell growth and gene expression. *Endocrinology*. 1999;140(4).
5. Griffiths K, Cockett A, Coffey D, et al: Regulation of prostate growth, in Denis L, Griffiths K, Khoury S, Cockett ATK, McConnell J, Chatelain C, Murphy G, Yoshida O, (eds): *The 4th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia*. S.C.I., Paris, 1998, pp 83–128.
6. Ellem SJ, Risbridger GP. Aromatase and regulating the estrogen: Androgen ratio in the prostate gland. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2010;118(4–5):246–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.10.015>.
7. Smith S, Sepkovic D, Bradlow HL, Auborn KJ. 3,3'-Diindolylmethane and Genistein Decrease the Adverse Effects of Estrogen in LNCaP and PC-3 Prostate Cancer Cells. *J Nutr* [Internet]. 2008;138(12):2379–85. Available from: <http://jn.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/jn.108.090993>.
8. Mahan K., Escott-Stump S. Nutrioterapia médica en enfermedades neoplásicas. En: Frankmann C. (eds.): *Nutrición y dietoterapia de Krause*. Mc Graw-Hill Interamericana, México. pp.: 937-959.
9. Kelloff GJ, Lieberman R, Brawer MK, Crawford ED, Labrie F, Miller GJ, et al. Strategies for chemoprevention of prostate cancer. *Prostate Cancer ProstaticDis*. 1999;2(1476-5608; 1365-7852):27–33.
10. Nagma Khan, Vaqar Mustafa Adhami and HM. Review: Green Tea Polyphenols in Chemoprevention of Prostate Cancer: Preclinical and Clinical Studies. *Acc Chem Res* [Internet]. 2009;45(6):788–802. Available from: <https://sci-hub.tw/10.1080/01635580903285056>.

11. Aksu EH, Akman O, Ömür AD, Karakuş E, Can, Kandemir FM, et al. 3,3 Diindolylmethane Leads To Apoptosis, Decreases Sperm Quality, Affects Blood Estradiol 17 B and Testosterone, Oestrogen (A and B) and Androgen Receptor Levels in the Reproductive System in Male Rats. *Andrologia*. 2016;48(10):1155–65.
12. Le HT, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF. Plant-derived 3,3-diindolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells. *J Biol Chem*. 2003;278(23):21136–45.
13. Felker P, Bunch R, Leung AM. Concentrations of thiocyanate and goitrin in human plasma, their precursor concentrations in brassica vegetables, and associated potential risk for hypothyroidism. *Nutr Rev*. 2016;74(4):248–58.
14. Patel VH. Nutrition and prostate cancer: An overview. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(11):1295–304.
15. American Cancer Society. What is prostate cancer? [Internet]. Vol. 192, American Cancer Society. 2016. p. 1,2. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8793.00.pdf>.
16. McNeal JE. The Zonal Anatomy of the Prostate. *Prostate*. 1981.
17. Bastien L, Fourcade RO, Makhoul B, Meria P, Desgrandchamps F. Hiperplasia benigna de la próstata. *EMC - Urol* [Internet]. 2012;44(1):1–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1761331012610664>
18. Kufe DW PR. The Biology of Prostate Cancer -- Holland-Frei Cancer Medicine -- NCBI Bookshelf. In 2003.
19. Bostwick DG. The pathology of early prostate cancer. *CA Cancer J Clin*.
20. Howlader N, Noone AM, NIH. Prostate Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. 2014. Recuperado a partir de: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
21. Freddie Bray, BSc, MSc, PhD1; Jacques Ferlay, ME2; Isabelle Soerjomataram, MD, MSc, PhD3; Rebecca L. Siegel, MPH4; Lindsey A. Torre, MSPH5; Ahmedin Jemal, PhD D, 1. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2018;01–31 Glob. 2018.
22. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R and Ferlay J, editors (2017). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version)*. Lyon:

- International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ci5.iarc.fr>, accessed.
23. Prostate Cancer Screening (PDQ®) - PDQ Cancer Information Summaries - NCBI Bookshelf.
  24. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *Journal of the National Cancer Institute* 2002.
  25. Sailer V, Kristiansen G. Histopathological screening for prostate carcinoma: Is a benign biopsy a negative biopsy? *Apmis*. 2014;122(8):690–8.
  26. Kirby R, Madhavan SG. *Prostate Cancer. Surgery (Oxford)*. 2010; 28(12): 594-598.
  27. Patel MI and Kirby Professor RS. *Fast Facts: Prostate Cancer (internet)*. Health Press Limited. Available from: ProQuest Ebook Central. Patel MI and Kirby Professor RS. *Fast Facts: Prostate Cancer (internet)*. 2013.
  28. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: Cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(14):1050–8.
  29. National Collaborating Centre for Cancer. *Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Full clinical guideline*. 2014. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
  30. Humphrey PA. *Histopathology of prostate cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(10):1–22.
  31. Clínica AA de O, Argentina AM, Urología FA de, Roffo I de OAH, Cancerología SA de, Patología SA de, et al. *Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata*. 2016; Available from: [http://www.sau-net.org/publicaciones/lineamientos-diagnostico-tratamiento/consenso\\_ca\\_prostata\\_2016.pdf](http://www.sau-net.org/publicaciones/lineamientos-diagnostico-tratamiento/consenso_ca_prostata_2016.pdf).
  32. Epstein JI. *Pathology of Prostatic Neoplasia*. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 110.
  33. Gordetsky J & Epstein J. (2016) *Diagn Pathol*. 11:25.
  34. Patrón de Gleason. <https://www.slideshare.net/katherineegoavil/cancer-de-prostata-68248683>

35. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Van Der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent - Update 2013. *Eur Urol* [Internet]. 2014;65(1):124–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.046>.
36. Registro de Cáncer de MENDOZA, Argentina (2014) [Internet]. 2014. Available from: <http://www.salud.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/7/2018/10/Incidencia-2014-Male.pdf>.
37. Prostate Cancer Foundation. Prostate Cancer: Straight talk for African American men and their families. Available at <https://www.pcf.org/guide/straight-talk-for-african-american-men-and-their-families/>.
38. Prostate Cancer UK. Prostate cancer essentials: Aetiology, epidemiology and risk factors. <https://prostatecanceruk.org/for-health-professionals/online-learning/courses-and-modules/components/modules/prostate-cancer-essentials-introduction/aetiology-epidemiology-and-risk-factors?courseId=9973?startIntro=true>.
39. Augello M, Den R, Knudsen KE. AR function in promoting metastatic prostate cancer. 2014;70(12):773–9.
40. Claessens. Diverse roles of androgen receptor (AR) domains in AR-mediated signaling. *Nucl Recept Signal* [Internet]. 2007;4. Available from: <https://www.nursa.org/NRS/nrs06008.pdf>.
41. Castoria G, Lombardi M, Barone MV, Bilancio A, Di Domenico M, Bottero D, et al. Androgen-stimulated DNA synthesis and cytoskeletal changes in fibroblasts by a nontranscriptional receptor action. *J Cell Biol*. 2003;161(3):547–56.
42. Steiner MS, Raghov S, Neubauer BL. Selective estrogen receptor modulators for the chemoprevention of prostate cancer. *Urology*. 2001;57(4):68–72.
43. Mc Pherson S et al. (2001). *Endocrinology* 142: 2458-2467
44. Bosland MC. (2000). *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 39-66
45. Barba M, Yang L, Schünemann HJ, Sperati F, Grioni S, Stranges S, et al. Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: A case-control study and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28(1):1–8.
46. Warner M et al. (2017). *Trends in Pharmacological Sciences* 38:92-99
47. Migliaccio A. Steroid-induced androgen receptor-oestradiol receptor beta-Src complex triggers prostate cancer cell proliferation. *EMBO J* [Internet].

- 2000;19(20):5406–17. Available from:  
<http://emboj.embopress.org/cgi/doi/10.1093/emboj/19.20.5406>.
48. Arnold JP et al. (2007) Prostate 67(11):1152-62
49. Delgado-González E, Sánchez-Tusie AA. Triiodothyronine Attenuates Prostate Cancer Progression Mediated by  $\beta$ -Adrenergic Stimulation. Mol Med [Internet]. 2016;22(1):1. Available from:  
[http://www.molmed.org/content/pdfstore/15\\_047\\_Delgado-Gonzalez.pdf](http://www.molmed.org/content/pdfstore/15_047_Delgado-Gonzalez.pdf).
50. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol [Internet]. 2015;71(4):618–29.
51. O'Malley RL, Teneja SS. Obesity and prostate cancer. Can J Urol. 2006; 13(2):11-17.
52. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, physical activity and prostate cancer. 2018;1–16. Available from: dietancancerreport.org
53. Donohoe CL et al Emerging concepts linking obesity with the hallmarks of cancer Trends Endocrinol Metab 2017.
54. Rodota C. Nutrición clínica y dietoterapia. 2012.
55. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research. The cancer process. Food, Nutr Phys Act Prev Cancer A Glob Perspect [Internet]. 2018;30–46. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-process>.
56. Catherine Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2013;24(4):553–62. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S071686401370659X>.
57. Fontana DCL. NUTRIGENÓMICA Y CÁNCER.
58. Jung HJ, Kim HL, Kim YJ, Weon J II, Seo YR. A novel chemopreventive mechanism of selenomethionine: Enhancement of APE1 enzyme activity via a Gadd45a, PCNA and APE1 protein complex that regulates p53-mediated base excision repair. Oncol Rep. 2013;30(4):1581–6.
59. Shaughnessy DT, Gangarosa LM, Schliebe B, Umbach DM, Xu Z, MacIntosh B, et al. Inhibition of fried meat-induced colorectal dna damage and altered systemic genotoxicity in humans by crucifera, chlorophyllin, and yogurt. PLoS One. 2011;6(4).

60. Duthie SJ. Folate and cancer: How DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):101–9.
61. Zegelbone PM, Reljic T, Wilson D, Mhaskar R, Miladinovic B, Kumar A, et al. Chemoprevention agents for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(6).
62. IARC. Cruciferous Vegetables. *Handb Cancer Prev Vol 9 Crucif Veg isothiocyanates indoles* [Internet]. 2007;(September):1–5. Available from: [https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook9/Handbook9\\_Cruciferous-Vegetables-1.pdf%5Cr](https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook9/Handbook9_Cruciferous-Vegetables-1.pdf%5Cr)
63. Nicolás Pedreros Hernández. Beneficios de las verduras crucíferas para la salud humana. *Univ Nac Colomb Dep Nutr Humana* [Internet]. 2017;(April):0–19. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Nicolas\\_Pedreros/publication/316273005\\_Beneficios\\_del\\_consumo\\_de\\_cruciferas\\_en\\_la\\_salud\\_humana\\_-\\_Benefits\\_of\\_Cruciferous\\_vegetables\\_consumption\\_on\\_human\\_health/links/58f847730f7e9bfcf93c10bf/Beneficios-del-consumo-de-c.](https://www.researchgate.net/profile/Nicolas_Pedreros/publication/316273005_Beneficios_del_consumo_de_cruciferas_en_la_salud_humana_-_Benefits_of_Cruciferous_vegetables_consumption_on_human_health/links/58f847730f7e9bfcf93c10bf/Beneficios-del-consumo-de-c.)
64. International Agency for Research of Cancer. Glucosinolates, isothiocyanates and indoles. *IARC Handb cancer Prev Vol 9 Crucif Veg isothiocyanates indoles.* 2004;254.
65. Higdon, Jane PD. Cruciferous Vegetables | Linus Pauling Institute | Oregon State University [Internet]. Micronutrient Information Center. 2005. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/food-beverages/cruciferous-vegetables>.
66. Marco Possenti, Simona Baima, Antonio Raffo, Alessandra Durazzo, Anna Maria Giusti and FN. Glucosinolates. *Glucosinolates in food.* 2018. 64-74 p.
67. Steinbrecher A, Linseisen J. Dietary intake of individual glucosinolates in participants of the EPIC-Heidelberg cohort study. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(2):87–96.
68. Nugrahedhi PY, Verkerk R, Widianarko B, Dekker M. A Mechanistic Perspective on Process-Induced Changes in Glucosinolate Content in Brassica Vegetables: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(6):823–38.
69. Barba FJ, Nikmaram N, Roohinejad S, Khelfa A, Zhu Z, Koubaa M. Bioavailability of Glucosinolates and Their Breakdown Products: Impact of Processing. *Front Nutr* [Internet]. 2016;3(August):1–12. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnut.2016.00024/abstract>.

70. Jed W. Fahey, Scott L Wehage, W. David Holtzclaw<sup>1</sup>, Thomas W. Kensler PA, Egner, Theresa A. Shapiro and PT. Protection of Humans by Plant Glucosinolates: Efficiency of Conversion of Glucosinolates to Isothiocyanates by the Gastrointestinal Microflora. *Cancer Prev Res.* 2012;5(4):603–11.
71. Verkerk R, Schreiner M, Krumbein A, Ciska E, Holst B, Rowland I, et al. Glucosinolates in Brassica vegetables: The influence of the food supply chain on intake, bioavailability and human health. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(SUPPL. 2):219–65.
72. Maskell, I., Smithard, R. Degradation of glucosinolates during in vitro incubations of rapeseed meal with myrosinase (EC 3.2.3.1) and with pepsin (EC 3.4.23.1)-hydrochloric acid, and contents of porcine small intestine and caecum, *Br. J. Nutr.* 1994, 72, 455 –466.
73. Thomson CA, Ho E, Strom MB. Chemopreventive properties of 3,3-diindolylmethane in breast cancer: Evidence from experimental and human studies. *Nutr Rev.* 2016;74(7):432–43.
74. W. Watson G, M. Beaver L, E. Williams D, H. Dashwood R, Ho E. Phytochemicals from Cruciferous Vegetables, Epigenetics, and Prostate Cancer Prevention. *AAPS J* [Internet]. 2013;15(4):951–61. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-013-9504-4>.
75. Liu RH. Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention: Mechanism of Action. 2004;(February):3479–85.
76. Aamir Ahmad, Dejuan Kong, Sanila H. Sarkar, Zhiwei Wang, Sanjeev Banerjee and FHS. Inactivation of uPA and its receptor uPAR by 3, 3'- Diindolylmethane (DIM) leads to the inhibition of Prostate Cancer Cell growth and migration. *J Cell Biochem.* 2009;1(3):233–45.
77. Gross-Steinmeyer K, Stapleton PL, Liu F, Tracy JH, Bammler TK, Quigley SD, et al. Phytochemical-induced changes in gene expression of carcinogen-metabolizing enzymes in cultured human primary hepatocytes. *Xenobiotica.* 2004;34(7):619–32.
78. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1403–9.
79. Weiben W, Feng Z, Narod SA. Multiple therapeutic and preventive effects of 3,3-diindolylmethane on cancers including prostate cancer and high grade prostatic

intraepithelial neoplasia. *J Biomed Res* [Internet]. 2014;28(5):339–48. Available from: [http://www.jbr-pub.org/ch/reader/view\\_abstract.aspx?file\\_no=JBR140502&flag=1](http://www.jbr-pub.org/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=JBR140502&flag=1).

80. Fares F, Azzam N, Appel B, Fares B, Stein A. The potential efficacy of 3,3'-diindolylmethane in prevention of prostate cancer development. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19(3):199–203.
81. Hsu JC J, Dev A, Wing A, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol inhibition of androgen receptor expression and downregulation of androgen responsiveness in human prostate cancer cells. *Carcinogenesis*. 2005;26(11):1896–904.
82. Key TJ, Allen N, Appleby P, Overvad K, Tjønneland A, Miller A, et al. Fruits and vegetables and prostate cancer: No association among 1,104 cases in a prospective study of 130,544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004;109(1):119–24.
83. Steinbrecher A, Nimptsch K, Hüsing A, Rohrmann S, Linseisen J. Dietary glucosinolate intake and risk of prostate cancer in the EPIC-Heidelberg cohort study. *Int J Cancer*. 2009;125(9):2179–86.
84. Heath EI, Heilbrun LK, Li J, Vaishampayan U, Harper F, Pemberton P, et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3'-diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer. *Am J Transl Res*. 2010;2(4):402–11.
85. Alarcón, Teresa; Álvarez Hernández, Julia; Barrasa Villar JI. Manual de Recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos. Novartis Consumer Health S.A.; 2004.
86. Cuesta Triana F, Rodríguez González C, Mata Martn P. Valoración nutricional en el anciano. Vol. 9, *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2009. 4037-4047 p.
87. Gallagher D, Jebb SA, Sakamoto Y, Heymsfield SB, Murgatroyd PR, Heo M. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2018;72(3):694–701.
88. Lic. Natalia Pampillón Coordinación. Consenso argentino de nutrición en cirugía bariátrica. 2010.
89. Martín-Moreno JM BP. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993.

90. Mataix J, Mañas M. Tablas de composición de alimentos españoles. Granada: Ed. Universidad de Granada, 1998.
91. Murillo S. Cereales Y Derivados. Fundación para la diabetes. 2013;5:1–4.
92. National Institute for Health and Welfare. Fineli food composition database, <https://fineli.fi/fineli/en/index>.
93. Dra. Carolina Begué DMG. TERCERA ENCUESTA NACIONAL DE FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES. 2013.
94. Laspiur S, Valenti LL. Guías alimentarias para la población Argentina. Minist salud la Nación [Internet]. 2016;259. Available from: [www.msal.gov.ar](http://www.msal.gov.ar).
95. FOOD AND NUTRITION BOARD, INSTITUTE OF MEDICINE NA. Dietary Reference Intakes ( DRIs ): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes , Vitamins Food and Nutrition Board , Institute of Medicine , National Academies. Food Nutr Board [Internet]. 2011;(1997):10–2. Available from: <http://www.nationalacademies.org/hmd/~media/Files/ActivityFiles/Nutrition/DRI-Tables/5SummaryTableTables14.pdf?la=en%0Ahttp://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables-and-application-reports>.
96. Aballay R. La obesidad en Córdoba: estudio de su prevalencia e identificación de factores de riesgo [Internet]. Universidad Nacional de Córdoba FCM. Córdoba, Argentina; 2012 [cited 2015 Feb 12]. Available from: <http://rdu.unc.edu.ar/bitstream/handle/11086/714/ABALLAY.pdf?sequence=1>.
97. Chen C, Weiss NS, Stanczyk FZ, Lewis SK, DiTommaso D et al (2003) Endogenous sex hormones and prostate cancer risk: a case-control study nested within the carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 12:1410–1416.
98. Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, English DR, Tilley W et al (2006) Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 15:86–91.
99. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ (1996) Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:1118–1126.

100. Yao S, Till C, Kristal AR, Goodman PJ, Hsing AW, Tangen CM, et al. Serum estrogen levels and prostate cancer risk in the prostate cancer prevention trial: A nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2011;22(8):1121–31.
101. Pour PM and Stepan, K. Induction of prostatic carcinomas and lower urinary tract neoplasms by combined treatment of intact and castrated rats with testosterone propionate and N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine. *Cancer Res* 1987;47:5699-5706.
102. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006.
103. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol*. 2009 Feb;55:310-20.
104. Knudsen KE, Penning TM. Partners in crime: deregulation of AR activity and androgen synthesis in prostate cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010; 21:315–324. [PubMed: 20138542].
105. Kwaja FS, Wynns S, Posey I, Djakiew D. 3,39 diindolylmethane inductin of P75NTR-dependent cell death via the -38 mitogen-activated protein kinase pathway in prostate cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2:566-71.
106. Clara Hwang, Seema Sethi. Antiandrogenic activity of absorption enhanced 3,3 diindolylmethane in prostatectomy patients. *Am J Transl Res*. 2016; 8(1): 166–176.
107. Ermans AM, Bourdoux P. Antithyroid sulfurated compounds. In: *Environmental Goitrogenesis*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1989:16–3.
108. Langer P, Michajlovskij N, Sedl?ak J, et al. Studies on the antithyroid activity of naturally occurring L-5-vinyl-2-thioxazolidone in man. *Endokrinologie*. 1971;57: 225–229.

## ANEXOS

### Anexo I. Efecto de la cocción sobre la disponibilidad de glucosinolatos.



**Ilustración 39.** Efecto de la cocción sobre la disponibilidad de glucosinolatos. Nugrahedí PY, Verkerk R, Widianarko B, Dekker M. A Mechanistic Perspective on Process-Induced Changes in Glucosinolate Content in Brassica Vegetables: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(6):823–38.

## Anexo II. Consentimiento informado

### Protocolo “Rol hormonomodulador de los glucosinolatos en el cáncer de próstata”

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

El \_\_\_\_\_ que  
suscribe.....Documento.....  
.....manifiesta por la presente que ha sido puesto en conocimiento:

- Que se ha de ejecutar un proyecto de investigación médica titulado: **ROL HORMONOMODULADOR DE LOS GLUCOSINOLATOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA**, bajo la conducción del Dr. Gastón López Fontana y la Dra. Constanza López. Dicho proyecto tiene como objetivo investigar si el consumo de vegetales crucíferos modifica los niveles circulantes de estrógeno, testosterona y hormonas tiroideas e, indirectamente, reducen el PSA.

- **PROCEDIMIENTOS:** Que la ejecución del proyecto requiere de la participación de hombres entre 45-80 años y que me realizaran los siguientes **estudios en sangre:** T3 libre y total, T4 total y libre, TSH, anticuerpo antiperoxidasa, anticuerpo antitiroglobulina, estrógeno, testosterona y antígeno prostático específico. Además, se me efectuará un **cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos** y una **medición de la composición corporal** mediante peso, talla, perímetros corporales y un análisis de impedancia bioeléctrica (es una técnica segura y no invasiva, que sirve para calcular el porcentaje de grasa corporal). Finalmente, se me realizará un **cuestionario de puntuación internacional de los síntomas prostáticos (IPSS)** que consta en 8 preguntas, las cuales tienen importancia en la evaluación del paciente y en la toma de decisiones terapéuticas. La práctica de estos estudios carece de agresividad y secuelas negativas. Todo esto tomará aproximadamente 30 minutos de mi tiempo.

Los informes correspondientes a la evolución de mi enfermedad y las copias de ciertas partes de su archivo médico (por ejemplo: historia clínica,

resultados de análisis de sangre, biopsia y otros procedimientos médicos y de diagnóstico) podrán ser revisados por los investigadores intervinientes.

- **COSTOS:** Que mi participación en este proyecto es estrictamente voluntaria y será tanto activa como pasiva, absolutamente gratuita y no me ocasionará gastos adicionales; no teniendo, por lo tanto, crédito u obligación monetaria alguna por tal participación.

- **COMPENSACIÓN:** Que no obtendré beneficios económicos y/o financieros por mi participación en el estudio, por lo que renuncio expresa y definitivamente a cualquier reclamo y/o acción que pudiera corresponder.

- **CONFIDENCIALIDAD:** Que la información obtenida será tratada en el marco de un absoluto respeto a la intimidad de los participantes, de manera que la proyección pública que ella pudiera tener, cualquiera fuere, lo será con absoluta reserva de las identidades y diagnósticos de aquellos. La difusión académica y científica a la que los pacientes dan su conformidad, lo será con iguales resguardos de privacidad.

- **DERECHOS:** que mi participación en este estudio es totalmente voluntaria, por lo tanto, tengo la libertad de elegir si deseo participar o no. Además, puedo abandonar el estudio en cualquier momento si así lo deseo sin tener que dar explicaciones sobre mi decisión. El retirarme no representará ninguna penalidad. Mi negativa o retiro de este estudio, serán respetadas y de ninguna manera afectarán la relación con el equipo médico o la realización de mi tratamiento.

- **CONSULTAS SOBRE EL PROYECTO:** Que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento al Dr. Gastón López Fontana, médico urólogo de la Clínica Andina de Urología, al teléfono 261-4299210; o a la Dra. Constanza López, investigadora del CONICET, al 261-5244194, Laboratorio de Hormonas y Biología del Cáncer, Centro Científico Tecnológico Mendoza.

- Por ello, dada toda la información precedente relacionada, la que he comprendido plenamente en todos los aspectos y alcances, particularmente en relación a las practicas que me van a realizar, a la contingencia de los

resultados, riesgos, beneficios y consecuencias es que acepto participar voluntariamente en este proyecto.

Lugar y Fecha

Firma y aclaración del paciente  
testigo

Firma y aclaración del

Firma y aclaración del Profesional

---

#### REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO

Revoco el consentimiento prestado en fecha.....de  
.....del 20.... y no deseo proseguir con mi participación que doy en  
esta fecha por finalizado.

Firma, aclaración y DNI del paciente

Firma y aclaración del Profesional

Anexo III. Aprobación del Comité de Bioética



► 2018  
AÑO DEL CENTENARIO  
DE LA REFORMA UNIVERSITARIA

Mendoza, 7 de agosto de 2018.

Señor Decano  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad Nacional de Cuyo  
Dr. Pedro Eliseo Esteves  
S/D.

Ref. EXP-CUY: 12536/2018

Tengo el agrado de dirigirme a usted con el objeto de comunicarle que el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo, ha analizado el proyecto de investigación "Rol hormonomodulador de los glucosinolatos en el cáncer de próstata", realizado por los Dres. Constanza López y Gastón López Fontana.

Este Comité no encuentra objeción bioética que impida la realización de dicho proyecto, pero se le sugiere que en el primer y segundo párrafo del Consentimiento Informado se utilice lenguaje más adecuado para la población no médica.

Sin otro particular, saludo a usted atentamente.

PASE en Dres. Constanza López  
para su Gastón López Fontana

Méd. Edgardo M. Trinajstić  
Vicepresidente Comité de Bioética

- Conocimiento
- Informe
- Difusión
- Resolución
- Protocolizar Trámite
- Autorización o partir: \_\_\_\_\_
- Hecho, VUELVA
- Hecho PASA a: \_\_\_\_\_

si presente de marzo 2018.  
Mendoza, 08/8/18

Prof. Dr. Pedro Eliseo ESTEVES  
DECANO

re notificado 10/8/18  
  
CONSTANZA LÓPEZ  
DNI: 23345555

## Anexo IV. Cuestionario de Frecuencia de consumo de alimentos

### CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO

Por favor, marque una **única opción** para cada alimento

Para cada alimento, marca el recuadro que indica la frecuencia de consumo por término medio durante el año pasado. Tener en cuenta la variación verano/invierno.		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO									
		Nunca o casi nunca	A LA SEMANA			AL DÍA					
			AL MES 1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+	
LAC	Leche entera o semidescremada (1 taza, 200cc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEO	Crema de leche (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S	Yogur (uno chico, 125g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Quesos (1 cassette)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Un plato o ración de 250gr, excepto cuando se indica		Nunca o casi nunca	A LA SEMANA			AL DÍA					
			AL MES								
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+	
	Repollo (1/4, 1/2 o 1 plato)	<input type="checkbox"/>									
	Coliflor (1/4, 1/2 o 1 plato)	<input type="checkbox"/>									
	Brócoli (1/4, 1/2 o 1 plato)	<input type="checkbox"/>									
	Coles de bruselas (1/4, 1/2 o 1 plato)	<input type="checkbox"/>									
	Berro (1/4, 1/2 o 1 plato)	<input type="checkbox"/>									
V	Nabo (1/4, 1/2 o 1 plato)	<input type="checkbox"/>									
E	Rúcula (1/4, 1/2 o 1 plato)	<input type="checkbox"/>									
G	Rábano (1/4, 1/2 o 1 plato)	<input type="checkbox"/>									
E	Espárragos (5 unidades, 100 g)	<input type="checkbox"/>									
T	Berenjena (1 unidad, 250 g)	<input type="checkbox"/>									
A	Pimiento (1 unidad, 100 g)	<input type="checkbox"/>									
L	Remolacha o beterraba (una chica)	<input type="checkbox"/>									
E	Cebolla (1 unidad mediana, 100 g)	<input type="checkbox"/>									
S	Papas fritas (caseras, en bolsa, 1 porción 150gr.)	<input type="checkbox"/>									
	Papas asadas o cocidas, o en puré (1 ración, 150gr.)	<input type="checkbox"/>									
	Batata o camote (una chica, una porción de puré)	<input type="checkbox"/>									
	Tomate crudo (uno, 150gr.)	<input type="checkbox"/>									
	Salsa de tomate (en la comida, o 3-4 cucharadas)	<input type="checkbox"/>									
	Tomate en lata	<input type="checkbox"/>									
	Zapallo, zanahoria	<input type="checkbox"/>									

### Laboratorio de Enfermedades Metabólicas y Cáncer

### Cuestionario de frecuencia de consumo

Un plato o ración de 100 - 150 gr, excepto cuando se indica otra cosa		Nunca o casi nunca	A LA SEMANA			AL DÍA				
			AL MES							
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
	Huevo de gallina (uno)	<input type="checkbox"/>								
CAR	Pollo: una pata o un muslo o 1/2 pechuga	<input type="checkbox"/>								
NES	Carne de ternera o vaca: un bife chico o un trozo de asado	<input type="checkbox"/>								
Y	Carne de cerdo: un medallón chico, dos costillas	<input type="checkbox"/>								
HUE	Hígado: un bife chico	<input type="checkbox"/>								
VOS	Pescado (1 plato o porción)	<input type="checkbox"/>								
	Atún o caballa en lata (1 plato o porción)	<input type="checkbox"/>								

¿Tomó suplementos de vitaminas y/o minerales habitualmente durante el año pasado? Sí  No

Si respondió Sí, por favor indique la marca:

Marcas de los suplementos de vitaminas o minerales		Nunca o casi nunca	A LA SEMANA			AL DÍA			
			AL MES						
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
(1)	.....	<input type="checkbox"/>							
(2)	.....	<input type="checkbox"/>							
(3)	.....	<input type="checkbox"/>							

Una pieza o ración		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
		Nunca o casi nunca	AL MES	A LA SEMANA			AL DIA			
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
F R U T A S	Naranja, pomelo (una), o mandarina (dos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Banana: una chica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Manzana: una mediana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pera: una mediana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Frutillas (6 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Duraznos (uno), damascos (dos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cerezas (un bol chico), ciruelas (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sandía ( una tajada, 200 - 250gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Melón (una tajada, 200 - 250gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Uvas (un racimo, un plato de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Frutas en almibar ( 2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Higos secos, pasas, ciruelas-pasas (un puñadito)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Almendras, maní, avellanas, nueces (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aceitunas (10 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Palta (1/4, una porción)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kiwi: uno chico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

		CONSUMO DURANTE EL AÑO PASADO								
		Nunca o casi nunca	AL MES	A LA SEMANA			AL DIA			
			1-3	1	2-3	5-6	1	2-3	4-6	6+
L E G U M I N O S	Lentejas: 1/4 de plato o 1/2 plato chico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Garbanzos: 1/4 de plato o 1/2 plato chico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Porotos: 1/4 de plato o 1/2 plato chico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Arvejas: 1/4 de plato o 1/2 plato chico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Soja: una porción, una milanesa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pan blanco (3 rodajas, un bollito)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pan negro integral (3 rodajas, un bollito)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Galletas de agua o marineras: tres unidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Galletas dulces: tres unidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Facturas o tortitas (2 o más unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Avena (1/2 taza o un plato de sopa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Arroz (1/4 de plato)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pastas: fideos, polenta, pizza (1/4 de plato)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Una cucharada o porción individual Para untar, mojar en pan, aliñar, o para ensaladas		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
		Nunca o casi nunca	AL MES	A LA SEMANA			AL DIA			
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
G R A S A S	Manteca (porción individual)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aceite de oliva (una cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aceite en general (una cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
		Nunca o casi nunca	AL MES	A LA SEMANA			AL DIA			
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
B E B I D A S	Vaso de vino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cerveza (1 chopp, una lata, 330 cc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Gaseosas: Coca-Cola, Fanta, otras (1 vaso o botellita, 200cc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Jugos naturales de frutas (1 vaso, 200cc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Café (1 pocillo, 50 cc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Té negro (una taza, 200cc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Té verde (una taza, 200cc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Mate (dos o tres mates)* Mate cocido (una taza, 200cc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* especificar temperatura:  Caliente (90°C)  Tibio (70°C)  Frio (≤50°C)

Anexo V. Tabla de composición

Nutrient factor	Brócoli	Rep.	Coliflor	Kale	Rep	Nabo
	de bruselas			blanco		
<b>Minerales</b>						
Sodio (mg)	6.9	5	25	5	5	4.1
Sal (mg)	17.6	12.7	63.7	12.7	12.7	10.4
Potasio (mg)	400	320	370	320	320	300
Magnesio (mg)	24	14	15	14	14	20
Calcio (mg)	48	42	24	42	42	35
Fósforo (mg)	90	41	50	41	40	50
Hierro (mg)	1.1	0.4	0.6	0.4	0.4	0.3
Zinc (mg)	0.1	0.2	0.5	0.2	0.2	0.2
Iodo (mg)	1	1	1	1	1	1
Selenio (mg)	0.4	0.3	0.4	0.3	1.5	0.3
<b>Vitaminas</b>						
Vitamina A (equivalentes de retinol) (µg)	85.9	35.8	0.9	765.8	5.5	6
Vitamina D (µg)	0	0	0	0	0	0
Vitamina E (mg)	0.7	0.4	<0.1	0.9	<0.1	0
Vitamina K (µg)	110	220	20	618	60	2
Vitamina C (mg)	120	90	61.5	110	37.4	39.7
Folatos (µg)	113.1	93.6	85.9	120	29.9	14
Niacina equivalentes (mg)	1.5	1.1	1.2	1.4	0.8	1.4
Riboflavina (mg)	0.2	0.16	0.06	0.35	0.05	0.06
Tiamina (mg)	0.1	0.11	0.1	0.12	0.07	0.06
	0	0	0	0	0	0
Vitamina B12 (µg)	0.11	0.28	0.15	0.35	0.16	0.08
Vitamina B6 (mg)						
Carotenoides (µg)	2858.2	1353.7	44	41700	218	71.8

composición nutricional de los vegetales crucíferos

	Broccoli	Brussel Sprouts	Cauliflower	Kale	White Cabbage	Turnip
<b>Macronutrientes</b>						
Energía (kJ) (cal)	147 (35)	102 (24)	101 (24)	167 (40)	116 (28)	115 (27)
Hidratos de carbono	2	2	2.2	4.1	4.1	4.2
Grasas totales (g)	0.3	0.5	0.3	0.6	0.2	0.3
Proteínas totales (g)	4.6	1.4	1.8	3.4	1.2	1
Componentes de Hidratos de carbono						
Almidón total (g)	0	0	0.1	0	0	0.3
Azúcares totales (g)	2	2	2.1	4.1	4.1	3.9
Fibra total (g)	2.5	2.5	2.3	2	2.1	1.9
Fibra insoluble (g)	1.6	1.6	1.2	1.1	1.1	1.2
<b>Grasas</b>						
Ácidos grasos totales (g)	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1
Saturados (g)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Monoinsaturados (g)	<i>cis</i> (g)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Poliinsaturados	g)	0.2	0.1	0.1	0.1	< 0.1
Ácido linoleico	g)	57	29	36	29	24
Ácido linolénico	mg)	135	101	105	101	48
Colesterol (mg)		0.3	0	0	0	0
Esteroles (mg)		36.7	37	31.2	8.8	14.8
						13.2