

Relación entre la dieta y el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna

Jon Kepa Balparda Arias¹

RESUMEN

La hiperplasia prostática benigna es muy común en la población general, tanto desde el punto de vista histológico como del clínico. El papel en ella de diversos factores se ha definido por medio de estudios epidemiológicos. Entre ellos está el consumo regular de algunos alimentos que podría actuar como un factor protector o de riesgo para el posterior desarrollo de la enfermedad. Entre los compuestos demostrados como benéficos para la salud prostática están los licopenos, los fitoestrógenos y las verduras. Por otro lado, entre los que podrían aumentar el riesgo de sufrir la hiperplasia prostática benigna se incluyen las dietas hipercalóricas y con alto contenido de grasa. En este artículo se revisan los principales estudios al respecto, con miras a que el médico tenga un mejor conocimiento de los patrones dietéticos que pueden incidir en la frecuencia y síntomas de esta enfermedad.

Palabras clave

Dieta, Hiperplasia prostática

SUMMARY

Relationship between diet and benign prostatic hyperplasia

Benign prostatic hyperplasia is very common in the general population, both from the histological and the clinical points of view. The role of different factors in its development has been defined by means of epidemiological studies. One such factor is the composition of the diet, as the regular consumption of certain foods may either protect against benign prostatic hyperplasia or increase the risk of its development. Among foods which may play a protective role are lycopene, phytoestrogens and vegetables. On the other hand, the risk of developing the disease may be increased by a diet rich in fat and calories. In this article the main clinical trials concerning this relationship are reviewed, as a way of informing physicians on the dietetic patterns that may influence the frequency or the symptoms of this disease.

Key words

Diet, Prostatic hyperplasia

¹ Médico Interno, Investigador Avanzado Semillero SIFAM; Universidad Pontificia Bolivariana. Diplomado en Nutrición Infantil; Universidad CES. Medellín, Colombia.
Correspondencia: Jon Kepa Balparda Arias jonbalparda@gmail.com

Recibido: enero 24 de 2009
Aceptado: 16 julio de 2009

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia prostática benigna (HPB), definida como un crecimiento excesivo no maligno del tejido prostático alrededor de la uretra,¹ es una entidad urológica común² y tiene el potencial de llevar a una verdadera disminución en la calidad de vida de los pacientes si no se hace a tiempo un tratamiento efectivo.³⁻⁵ Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, agrupadas en lo que se denomina *sintomatología urinaria baja* (SUB), incluyen desde pujo y vacilación, hasta nicturia, disuria y urgencia urinaria.^{5,6} El término *prostatismo*, utilizado anteriormente, se encuentra en la actualidad revaluado y no se recomienda usarlo en la práctica clínica moderna por ser confuso.

Por ser la HPB una enfermedad tan frecuente en la población general,¹ es importante que el médico de atención primaria tenga conceptos claros con respecto a la historia clínica de los pacientes y de los distintos elementos del estilo de vida que pueden modular su aparición.⁷ En este artículo se revisa la evidencia que sustenta el rol de ciertos alimentos como potenciadores o retardantes de la aparición de HPB clínica.

LA DIETA COMO FACTOR DE RIESGO

Desde hace ya varios años⁸ se ha venido proponiendo que distintos alimentos consumidos de manera regular pueden incrementar o disminuir la incidencia de HPB clínica y la necesidad de cirugía para su tratamiento^{8,9} y, además, explicar las discrepancias internacionales en cuanto a la presencia de enfermedad sintomática.⁸ Es este un asunto de gran interés tanto para el urólogo como para el médico general, por cuanto la dieta es un componente del estilo de vida relativamente fácil de modificar, con el potencial de influir muy positivamente en la incidencia y el pronóstico de la HPB.⁹

Licopenos

Quizá entre los compuestos de la dieta más estudiados en relación con la HPB están los licopenos, carotenos que se encuentran en altas concentraciones en todas las variedades de tomates, a los que se les ha atribuido un efecto benéfico en cuanto a la incidencia y el pronóstico de la HPB y el carcinoma prostático.¹⁰⁻²⁰ Las teorías al respecto se centran principalmente en las

características antioxidantes de estos compuestos, que contribuirían a disminuir el daño oxidativo del ADN de las células prostáticas y los linfocitos en la zona.¹¹ Al respecto, un estudio publicado en 2003¹⁰ demostró que la administración diaria de 30 mg de licopenos ejercía un modesto efecto benéfico sobre la tasa de apoptosis en individuos con HPB y carcinoma prostático, aunque los resultados del ensayo no fueron categóricos por lo limitado de la muestra. Un ensayo clínico aleatorizado de Schwarz y colaboradores¹⁵ demostró que la administración diaria de 15 mg de licopenos inhibía la progresión de la enfermedad en un grupo de pacientes con HPB, mientras que esta continuó su curso natural en el grupo que recibió placebo ($p < 0,05$). El mismo estudio¹⁵ encontró igualmente una disminución de 11,3% en el nivel de antígeno prostático específico en los pacientes del grupo de intervención y de 0,58% en el grupo control ($p < 0,05$). Por último, es pertinente mencionar un estudio *in vitro* llevado a cabo por Obermüller y colaboradores,¹³ en el cual se demostró que la proliferación de células prostáticas humanas era inhibida por la administración de licopenos, en forma dependiente de la dosis; la máxima inhibición (80%) se alcanzaba con una concentración de 2 $\mu\text{mol/L}$ de licopenos.

Con base en los resultados anteriores, sería razonable afirmar que una dieta rica en tomate o en su salsa podría resultar protectora contra el desarrollo de HPB sintomática, especialmente cuando se la ingiere a dosis por encima de 15 mg de licopenos por día.

Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos, que se encuentran en concentraciones altas en todas las variedades de soya, son un grupo de compuestos de origen natural, cuya estructura se asemeja a la del 17 β -estradiol humano, por lo que pueden llegar a producir, hasta cierto punto, efectos análogos a los de esta hormona cuando se consumen regularmente en dosis suficientes. Mucho se ha discutido acerca de sus posibles efectos benéficos sobre distintas enfermedades, como las cardiovasculares y el cáncer de mama; la gran mayoría de los estudios han hallado un efecto protector de los fitoestrógenos, pero algunos autores no han podido confirmar dicho hallazgo.^{21,22}

En cuanto a la salud prostática, se ha propuesto que estas sustancias podrían tener un efecto benéfico⁸ al reducir la tasa de crecimiento celular en dicho órgano, lo

cual repercutiría en una disminución de la incidencia y la gravedad sintomática de la HPB.²³

Al respecto, un estudio inicial liderado por Hong²³ demostró que la concentración prostática total de un fitoestrógeno denominado genisteína se encontraba disminuida en los pacientes con HPB ($65,43 \pm 17,05$ ng/mL), comparados con los individuos de control considerados sanos por criterios microscópicos ($86,96 \pm 37,75$ ng/mL; $p = 0,032$). Un estudio similar, de Brössner y colaboradores,²⁴ halló que en 94 muestras de tejido prostático el nivel de genisteína era inversamente proporcional al tamaño total de la glándula ($p = 0,023$). Este mismo grupo²⁴ informó el hallazgo de un nivel más bajo del mencionado compuesto en los pacientes con adenocarcinoma prostático comparados con los que tenían HPB, lo que sugeriría un efecto protector de la genisteína contra la malignización de las células de la zona, aunque la relación no llegó a ser estadísticamente significativa ($p = 0,072$).

Por último, cabe mencionar un estudio llevado a cabo en 2.000 hombres chinos,²⁵ en quienes se evaluó la relación entre la presencia y gravedad de la SUB y el consumo de isoflavona en la dieta como productos de soya. En esta cohorte se encontró una fuerte relación inversa entre el consumo de 5,1-9,5 mg diarios de genisteína y la presencia de SUB grave, es decir, que esta sustancia actuó como factor protector.

Vegetales

Este término se utiliza comúnmente para referirse a las partes comestibles de las distintas plantas, que son un componente fundamental de la llamada *dieta oriental*, a diferencia de la *dieta occidental* en la que su consumo es mucho menor. Diversos estudios observacionales han encontrado que el consumo regular de vegetales podría relacionarse con una disminución en el riesgo de sufrir enfermedades como infarto agudo de miocardio,²⁶ diabetes mellitus no insulino-dependiente²⁷ y carcinoma broncogénico.²⁸

En lo concerniente a la salud prostática, un estudio reciente que incluyó 868 pacientes australianos²⁹ encontró que el consumo regular de vegetales era un factor protector leve contra la HPB cuyo tratamiento requeriría intervención quirúrgica (OR: 0,78; IC95%: 0,63-0,98). Por otra parte, en una cohorte grande de

pacientes italianos (1.369 casos y 1.451 controles)³⁰ se informó un efecto protector para HPB en los que consumían cebolla regularmente (OR: 0,41; IC95%: 0,24-0,72) y ajo (OR: 0,72; IC95%: 0,57-0,91). Datos similares en cuanto al consumo regular de vegetales en general se han obtenido en una cohorte italiana³¹ y dos estadounidenses.^{32,33}

Con base en lo anterior, podría asumirse que una dieta rica en vegetales, como la oriental, sería protectora contra el desarrollo de HPB sintomática y contra la necesidad de cirugía para el tratamiento de los síntomas. Sin embargo, es difícil discernir hasta qué punto este efecto se deba en realidad al consumo de verduras, o si este último factor es más bien un marcador de un estilo de vida más saludable que incluye ejercicio y bajo consumo de grasas saturadas.

Calorías y grasa

El consumo regular de una dieta rica en calorías y grasa se ha relacionado con un riesgo aumentado de padecer HPB sintomática,^{2,34,35} incluso en grupos étnicos que comúnmente tienen una incidencia baja de la misma, como los orientales.³⁴ Aún se desconocen los mecanismos por los cuales estos elementos pueden modular la aparición de enfermedad prostática y la literatura al respecto es escasa. En investigaciones preliminares se ha demostrado que los ácidos grasos insaturados actúan como inhibidores de la 5 α -reductasa, hormona fundamental para el crecimiento prostático; por ello se ha propuesto que el consumo alto de dichos ácidos podría ser un factor protector contra el desarrollo de HPB al retrasar el aumento de tamaño de la glándula.

Quizá uno de los estudios más grandes que han evaluado este asunto ha sido el de Suzuki y colaboradores,³⁶ quienes siguieron a 33.344 hombres adultos entre 1986 y 1994. En dicha cohorte se encontró que consumir un promedio de 2.741 kilocalorías por día representaba un factor de riesgo para el desarrollo de HPB sintomática que requeriría cirugía en comparación con quienes tenían un consumo promedio de 1.204 kilocalorías por día (OR: 1,25; IC95%: 1,11-1,40). En el mismo estudio,³⁶ cuando se compararon los individuos cuyo consumo promedio diario de grasa era de 88,3 gramos con quienes solo consumían un promedio de 53,6 gramos, se encontró una leve tendencia al riesgo de HPB sintomática en los

pacientes con más alto consumo de grasa, aunque la relación no alcanzó a ser estadísticamente significativa (OR 1,11 IC95% 0,99-1,25). Datos similares informaron Kristal y colaboradores,³³ aunque en dicha cohorte sí se encontró una relación estadísticamente significativa entre el consumo alto de grasa y la HPB clínica ($p < 0,05$).

A lo anterior se agrega que Bravi y colaboradores,³¹ al evaluar a 2.820 individuos, encontraron que un consumo alto de ácidos grasos poliinsaturados (con más baja densidad calórica) brindaba protección contra la HPB sintomática (OR: 0,72; IC95%: 0,55-0,93). Se observó que los dos compuestos con mayor rol protector eran los ácidos linoleico y linolénico.

Pese a los hallazgos anteriores, es necesario tener en cuenta la dificultad de evaluar la relación entre el riesgo de HPB y el alto consumo de calorías y grasa, debido a que dichos patrones dietéticos también están asociados a estilos de vida poco saludables, como la escasa actividad física y el bajo consumo de vegetales.

Otros alimentos

Otros alimentos, como las proteínas y la leche, han sido igualmente considerados posibles factores de riesgo para el desarrollo de HPB clínica,^{37,38} sin embargo, la literatura científica al respecto es escasa.⁹

En cuanto a las proteínas en la dieta, Suzuki y colaboradores³⁶ encontraron que consumir más de 91,6 gramos por día se asociaba con una predisposición leve para el desarrollo de HPB sintomática, en comparación con un consumo promedio de 72,6 gramos al día (OR: 1,15; IC95%: 1,02-1,30). Este efecto fue más pronunciado cuando el consumo diario de proteínas era de 113 gramos (OR: 1,26; IC95%: 1,12-1,42). Sin embargo, en un estudio de observación durante nueve años en 4.770 pacientes se obtuvieron resultados contrarios, a saber: con un consumo alto de proteínas disminuía hasta en un 15% el riesgo de padecer HPB diagnosticada clínicamente ($p < 0,05$).³³ Evidentemente se necesitan más estudios a largo plazo para definir el verdadero comportamiento de la enfermedad prostática con respecto al consumo de proteínas en la dieta.

Por otro lado, un estudio hawaiano de cohorte³⁹ con 6.581 individuos halló una relación positiva entre el consumo regular de carne roja (más de 180 gramos por semana) y la presencia de HPB que requeriría tratamiento

quirúrgico (OR 1,3; $p = 0,047$). Los datos de esta cohorte fueron congruentes con los de otros dos estudios.^{8,33}

Diversos estudios han encontrado un cierto papel protector del consumo regular de alcohol contra el desarrollo de HPB clínica; Crispo y colaboradores⁴⁰ encontraron que este efecto depende de la dosis: es más fuerte entre los individuos que consumen más de siete tragos de bebidas alcohólicas al día. Diversos autores han informado hallazgos similares, aunque sus resultados tienden a ser difíciles de comparar debido a las discrepancias en la definición de "consumo elevado de alcohol".^{2,41,42} Se ha propuesto que esta relación inversa entre el consumo de alcohol y el desarrollo de HPB podría deberse al nivel más bajo de andrógenos de los pacientes con una ingesta considerable de alcohol.

Finalmente, se ha propuesto que el consumo elevado de otros alimentos podría incrementar el riesgo de desarrollar enfermedad prostática; entre ellos se incluyen: mantequilla,⁴³ margarina,⁴³ leche,^{8,44} huevos³¹ y pan.³¹

CONCLUSIONES

Las enfermedades prostáticas, especialmente la HPB, son muy frecuentes en la práctica clínica diaria, especialmente en poblaciones occidentales.^{45,46} Son de gran interés para los investigadores y los clínicos por su estrecha relación con distintos factores de riesgo que podrían llegar a modular la expresión de la enfermedad si se influyera en ellos de manera adecuada y costo-efectiva.^{47,48} Diversos estudios sugieren que hay una relación entre la enfermedad prostática clínica y la dieta.^{9,50} Esta información puede ser el punto de partida para estudiar maneras de disminuir la incidencia de la enfermedad y de entender su fisiopatología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care* 2006; 12: 122-128.
2. Ekman P. BPH epidemiology and risk factors. *Prostate Suppl* 1989; 2: 23-31.
3. Chalise PR, Agrawal CS. Change in urinary symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia after transurethral resection of prostate. *Nepal Med Coll J* 2007; 9: 255-258.

4. Araki I, Tsuchida T, Nomura T, Fukasawa M, Takihana Y, Koyama N, et al. Differential impact of lower urinary tract symptoms on generic and disease-specific quality of life in men and women. *Urol Int* 2008; 81: 60-65.
5. Hernández C, Estivill E, Prieto M, Badía X. Nocturia in Spanish patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hiperplasia (LUTS/BPH). *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1033-1038.
6. Dowling CM, O'Brien MF, Gardner S, Lennon G, Mulvin D, Quinlan DM. Can pre-assessment of patients with LUTS result in early discharge from urology clinic? *Ir Med J* 2008; 101: 203-204.
7. Hassler E, Krakau I, Häggarth L, Norlén L, Ekman P. Questioning questions about symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Fam Pract* 2001; 18: 328-332.
8. Araki H, Watanabe H, Mishina T, Nakao M. High-risk group for benign prostatic hypertrophy. *Prostate* 1983; 4: 253-264.
9. Moyad MA. Lifestyle changes to prevent BPH: heart healthy = prostate healthy. *Urol Nurs* 2003; 23: 439-441.
10. Kim HS, Bowen P, Chen L, Duncan C, Ghosh L, Sharifi R, et al. Effect of tomato sauce consumption on apoptotic cell death in prostate benign hyperplasia and carcinoma. *Nutr Cancer* 2003; 47: 40-47.
11. Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE. Role of lycopene and tomato products in prostate health. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740: 202-205.
12. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004; 430: 127-134.
13. Obermüller UC, Olano E, Corbacho AM, Eiserich JP, Van der Vliet A, Valacchi G, et al. Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells in vitro. *J Nutr* 2003; 133: 3356-3360.
14. Heber D, Lu QY. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227: 920-923.
15. Schwarz S, Obermüller UC, Hellmis E, Koch W, Jacobi G, Biesalski HK. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. *J Nutr* 2008; 138: 49-53.
16. Vaishampayau U, Hussain M, Banerjee M, Seren S, Sarkar FH, Fontana J, et al. Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2007; 59: 1-7.
17. Grainger EM, Schwartz SJ, Wang S, Unlu NZ, Boileaus TW, Ferketich AK, et al. A combination of tomato and soy products for men with recurring prostate cancer and rising prostate specific antigen. *Nutr Cancer* 2008; 60: 145-154.
18. Magri V, Trinchieri A, Perltti G, Marras E. Activity of *Serenoa repens*, lycopene and selenium on prostatic disease: evidences and hypotheses. *Arch Ital Urol Androl* 2008; 80: 65-78.
19. Dahan K, Fennal M, Kumar NB. Lycopene in the prevention of prostate cancer. *J Soc Integr Oncol* 2008; 6: 29-36.
20. Fraser ML, Lee HL, Binns CW. Lycopene and prostate cancer: emerging evidence. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5: 847-854.
21. Tomar RS, Shiao R. Early life and adult exposure to isoflavones and breast cancer risk. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2008; 26: 113-173.
22. Song WO, Chon UOK, Hwang I, Shin HS, Kim BG, Kim KS, et al. Soy isoflavones as safe functional ingredients. *J Med Food* 2007; 10: 571-580.
23. Hong SJ, Kim SI, Kwon SM, Lee JR, Chung BC. Comparative study of concentration of isoflavones and lignans in plasma and prostatic tissues of normal control and benign psotatic hyperplasia. *Yonsei Med J* 2002; 43: 236-241.
24. Brössner C, Petritsch K, Fink K, Auprich M, Madersbacher S, Adlercreutz H, et al. Phytoestrogen tissue levels in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer and their association with prostatic diseases. *Urology* 2004; 64: 707-711.
25. Wong SY, Lau WW, Leung PC, Leung JC, Woo J. The association between isoflavone and lower urinary tract symptoms in elderly men. *Br J Nutr* 2007; 98: 1237-1242.
26. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, Islam S, Zhang X, Rangarajan S, et al. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation* 2008; 118: 1929-1937.
27. Villegas R, Shu XO, Gao YT, Yang G, Elasy T, Li H, et al. Vegetable but not fruit consumption reduces the risk of type 2 diabetes in Chinese women. *J Nutr* 2008; 138: 574-580.

28. Wright ME, Park Y, Subar AF, Freedman ND, Albanes D, Hollenbeck A, et al. Intakes of fruit, vegetables, and specific botanical groups in relation to lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1024-1034.
29. Ambrosini GL, de Klerk NH, Mackerras D, Leavy J, Fritschi L. Dietary patterns and surgically treated benign prostatic hyperplasia: a case control study in Western Australia. *BJU Int* 2008; 101: 853-860.
30. Galeone C, Pelucchi C, Talamini R, Negri E, Dal Maso L, Montella M, et al. Onion and garlic intake and the odds of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2007; 70: 672-676.
31. Bravi F, Bosetti C, Dal Maso L, Talamini R, Montella M, Negri E, et al. Food groups and risk of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006; 67: 73-79.
32. Rohrmann S, Giovannucci E, Willett WC, Platz EA. Fruit and vegetable consumption, intake of micronutrients, and benign prostatic hyperplasia in US men. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 523-529.
33. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhauser ML, Goodman P, Penson DF, et al. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 925-34.
34. Gu F. Changes in the prevalence of benign prostatic hyperplasia in China. *Chin Med J (Engl)* 1997; 110: 163-166.
35. Thomas JA. Diet, micronutrients, and the prostate gland. *Nutr Rev* 1999; 57: 95-103.
36. Suzuki S, Platz EA, Kawachi I, Willett WC, Giovannucci E. Intakes of energy and macronutrients and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 689-697.
37. Moyad MA, Lowe FC. Educating patients about lifestyle modifications for prostate health. *Am J Med* 2008; 121: 34-42.
38. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *J Urol* 2007; 178: 395-401.
39. Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN, Hankin JH. A prospective study of alcohol, diet, and other lifestyle factors in relation to obstructive uropathy. *Prostate* 1993; 22: 253-264.
40. Crispo A, Talamini R, Gallus S, Negri E, Gallo A, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Alcohol and the risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 64: 717-722.
41. Platz EA, Rimm EB, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 106-115.
42. Gass R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *BJU Int* 2002; 90: 649-654.
43. Lagiou P, Wu J, Trichopoulos A, Hsieh CC, Adami HO, Trichopoulos D. Diet and benign prostatic hyperplasia: a study in Greece. *Urology* 1999; 54: 284-290.
44. Tzonou A, Signorello LB, Lagiou P, Wu J, Trichopoulos D, Trichopoulos A. Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1999; 80: 704-708.
45. Neill MG, Appu S, Zlotta AR. Strategies to preserve prostate health. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45: 63-80.
46. Fowke JH, Murff HJ, Signorello LB, Lund L, Blot WJ. Race and socioeconomic status are independently associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008; 180: 2091-2096.
47. Poon KS, McVary. Dietary patterns, supplement use, and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 2009; 10: 279-286.
48. Williams PT. Effects of running distance and performance on incident benign prostatic hyperplasia. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 1733-1739.
49. Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 495-507.
50. Ohno Y, Yoshida O, Oishi K, Okada K, Yamabe H, Schroeder FH. Dietary beta-carotene and cancer of the prostate: a case-control study in Kyoto, Japan. *Cancer Res* 1988; 48: 331-336.