



Roberto Benelli & Stefania Capecchi

**IL REGIME DIETETICO PERSONALIZZATO
NELLA PREVENZIONE DEL CARCINOMA
DELLA PROSTATA**

Ed. LILT-Prato 2023



“IL REGIME DIETETICO PERSONALIZZATO NELLA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA (CaP)”

▶ Introduzione	4
▶ La prevenzione primaria del carcinoma della prostata	7
▶ La dieta mediterranea: “Il cibo come medicina”	7
▶ Il regime dietetico personalizzato	9
▶ I nutraceutici nella prevenzione del CaP	11
▶ Attività fisica e CaP	14
▶ La prevenzione del CaP in pratica	16
▶ Discussione e conclusioni	21
▶ Tabelle	23
▶ Bibliografia	42

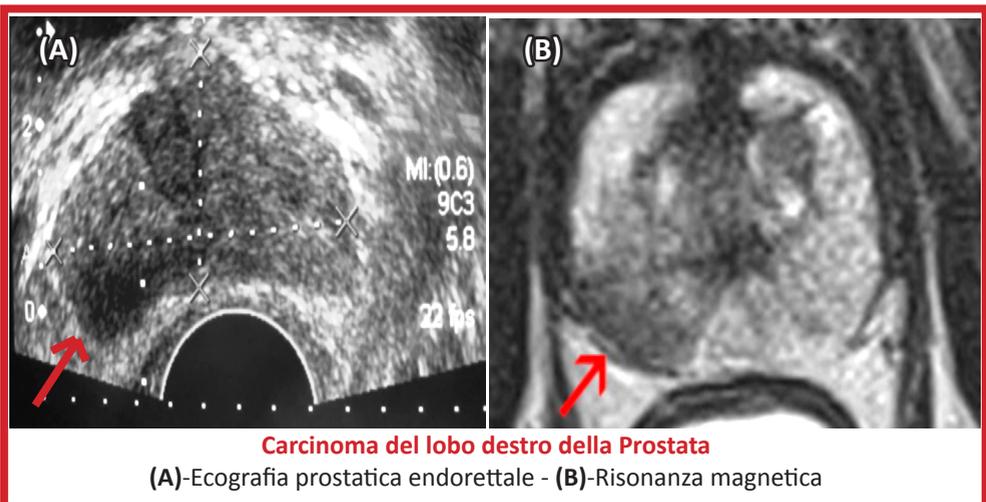
INTRODUZIONE

Generalità

Il **cancro alla prostata** (CaP) è la neoplasia più frequente del sesso maschile. Nel 2022 sono stimate 40.500 nuove diagnosi su un totale di 205.000 tumori nei maschi. Oltre il 20% dei casi di neoplasia dopo i 50 anni sono rappresentati da CaP la cui sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è di circa il 91%.

Stress ossidativo e CaP

Il CaP prende origine nel 70-80% dei casi nella zona periferica della ghiandola prostatica tanto che può rimanere a lungo asintomatico, a differenza della iperplasia prostatica benigna. Questa si sviluppa dalla zona di transizione che essendo localizzata centralmente a circondare l'uretra può manifestarsi precocemente con sintomi di ostruzione cervico-uretrale. La zona periferica è caratterizzata da ridotta perfusione ematica e da maggiore suscettibilità allo stress ossidativo ed all'infiammazione cronica. Numerose evidenze fanno supporre che elevati livelli di radicali liberi (ROS=*Reactive Oxygen Species* e RNS=*Reactive Nitrogen Species*), derivanti da molteplici fattori fra cui uno stile di vita non corretto, un regime alimentare non salutare, la presenza di infiammazione cronica di basso grado a carattere generale (obesità, sindrome metabolica) e locale, sono in grado di legarsi alle proteine plasmatiche, ai



lipidi (perossidazione lipidica) ed agli acidi nucleici, contribuendo alla carcinogenesi ed alla progressione neoplastica. Lo stress ossidativo contribuisce anche allo sviluppo di androgeno-indipendenza nei pazienti sottoposti a deprivazione androgenica per incremento del segnale AR (*Recettore Androgenico*) nelle cellule tumorali che, con questo meccanismo, possono sviluppare resistenza alla castrazione (*Fajardo, 2014; Shiota et al., 2014*).

Aspetti molecolari

Lo stress ossidativo aumenta l'attività dei fattori di trascrizione NF- κ B (*Nuclear Factor - kappa B*), AP-1 (*Activator protein-1*), STAT3 (*Signal Transducer Activator Transcription*), la produzione di citochine e chemochine pro-infiammatorie, determina disfunzione dell'attività dei mitocondri, disregolazione dei geni coinvolti nella proliferazione cellulare, nell'attività antiapoptotica, nell'invasione neoplastica e nelle metastasi. Attiva i segnali PI3K/Akt, MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*), ERK (*Extracellular Regulated Kinase*), le ciclossigenasi COX-2 e inattiva le proteine addette alla riparazione del DNA. Nel CaP si verifica anche ridotta regolazione del fattore di trascrizione Nrf2 (*Nuclear factor erythroid-2*) del sistema enzimatico antiossidante.

Opzioni terapeutiche e misure di chemioprevenzione

Negli individui con CaP localizzato alla ghiandola sono possibili diverse opzioni che vanno dalla sorveglianza attiva, alla chirurgia "open", alla prostatectomia robotica, alla radioterapia.

Il differente comportamento clinico-terapeutico dipende dall'età del paziente, dalle sue condizioni generali, dal grado istologico (*Gleason score*) e dallo stadio della neoplasia.

L'elevata incidenza del CaP, la lunga latenza ed il lento tasso di progressione si prestano ad adottare **misure di chemioprevenzione** che possono essere utili soprattutto nei soggetti che presentano un rischio aumentato. Tali misure hanno una loro validità anche nei casi di carcinoma indolente, ovvero a bassa aggressività, nei soggetti in sorveglianza attiva dopo la diagnosi di neoplasia, o in terapia con blocco androgenico totale (ADT).

CARCINOMA DELLA PROSTATA: EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

L'etiologia del CaP è multifattoriale essendo il risultato di una complessa interazione fra fattori genetici di suscettibilità, ambientali (regime alimentare, stile di vita, cancerogeni) e di infiammazione cronica, generale e prostatica, tanto che l'incidenza della neoplasia aumenta con l'aumentare dell'età.

La probabilità di diagnosi è di un caso su 456 maschi di età \leq a 49 anni mentre passa ad un caso su 11 negli individui di età \geq 70 anni. Il rischio di CaP risulta più elevato nei soggetti con mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 (In presenza di mutazioni BRCA2 il rischio è maggiore e la sopravvivenza risulta minore).

Fattori di rischio

► **Aging:** l'invecchiamento si associa ad **aumento della produzione di radicali liberi** dovuto a diminuzione dell'attività dei mitocondri, ad alterazione della membrana mitocondriale che determina il riversamento delle componenti molecolari nel citoplasma cellulare e l'attivazione di citochine infiammatorie. Si verifica inoltre **riduzione delle difese antiossidanti e degli enzimi detossificanti** che, determinando una condizione pro-ossidante nel tessuto prostatico, facilita la trasformazione neoplastica;

► **Storia familiare di CaP e Fattori genetici:** i tumori attribuibili a fattori ereditari rappresentano il 5-10%, si manifestano in giovane età ed hanno prognosi sfavorevole.

Il contributo genetico è ipotizzabile se dall'anamnesi familiare oncologica risulta che i parenti di primo grado hanno ricevuto diagnosi di CaP e sussiste positività per altri tumori (mammella, ovaio, pancreas);

► **Etnia:** gli afro-americani ed i neri hanno un rischio maggiore di CaP avendo elevati livelli di androgeni circolanti, di diidrotestosterone e di 5-alfa-reduttasi (AIOM, 2021);

► **Fattori ormonali:** bassi ed elevati livelli di androgeni, incremento di IGF-1 (*Insulin like Growth Factor*) si associano ad incremento dello stress ossidativo;

► **Regime dietetico e Stile di vita:** la *dieta di tipo occidentale* ipercalorica, iperproteica, ricca di carboidrati semplici, zuccheri, grassi saturi, eccesso di omega-6, grassi idrogenati e la *sedentarietà* influenzano la carcinogenesi e la progressione neoplastica per incremento della produzione di radicali liberi. Al contrario le *tradizioni alimentari dei popoli asiatici* ricche di vegetali e povere di proteine animali sono protettive;

► **Obesità, Sindrome metabolica:** sono fattori di rischio di CaP ma anche di mortalità dopo la diagnosi per infiammazione cronica di basso grado ed incremento dello stress ossidativo;

► **Infiammazione prostatica cronica:** è causa di incremento dei radicali liberi, di danni cellulari e del DNA.

LA PREVENZIONE PRIMARIA DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

La prevenzione primaria del CaP si basa sull'adozione di un **corretto stile di vita**, un **regime dietetico antinfiammatorio**, quale è la **Dieta Mediterranea (MeD)**, la sua **personalizzazione**, l'apporto di **nutraceutici**, la **correzione di affezioni e turbe metaboliche**, la regolare **attività fisica**. Queste modalità di prevenzione sono da attuare anche dopo la diagnosi di CaP e sono raccomandabili sia nei pazienti con CaP a bassa aggressività (definiti "indolenti") ed in sorveglianza attiva, sia nei casi sottoposti a terapie con intento radicale ma anche nei soggetti in deprivazione androgenica (ADT) per ridurre il rischio di complicanze metaboliche e cardiovascolari.

1- LA DIETA MEDITERRANEA (MeD) - "IL CIBO COME MEDICINA" - "LA DIETA EPIGENETICA"

La MeD è al tempo stesso uno stile di vita ed un regime alimentare antinfiammatorio che mira al benessere ed alla salute della persona. È un modello che si rifà agli insegnamenti di Ippocrate di Kos (460 a.C. - 377 a.C.) e dovrebbe essere acquisito e seguito fin dalla giovane età. È stato scoperto, vissuto e valorizzato dallo studioso americano Dr. Ancel Benjamin Keys (1904-2004) durante la lunga permanenza fra la popolazione del Cilento dopo la fine della seconda guerra mondiale. Studi epidemiologici e clinici hanno dimostrato l'importanza della MeD nella prevenzione di malattie metaboliche, cardiovascolari, neurodegenerative, osteoarticolari e di numerosi tipi di neoplasia quali il cancro del colon, della mammella e della prostata, che sono stati definiti "*cancri associati alla dieta*" (Divella et al., 2020). Studi osservazionali hanno permesso di rilevare come gli individui che seguono la MeD hanno meno probabilità di sviluppare il CaP e presentano una riduzione della mortalità (Castello et al., 2018; Gregg et al., 2021). La valutazione dell'adesione alla MeD nella popolazione può essere effettuata somministrando appositi questionari (Sofi et al., 2013; Ruggeri et al., 2022) che possono essere utilizzati anche per correggere il regime alimentare. Molti nutrienti della MeD esercitano attività protettiva con numerosi meccanismi fra i quali l'attività epigenetica. Infatti numerosi composti nutrizionali

DIETA MEDITERRANEA E ANTINFIAMMATORIA

> **Regime dietetico moderatamente ipocalorico.**

La restrizione calorica, non accompagnata da riduzione dell'apporto di nutrienti, riduce l'infiammazione cronica, attiva i geni della longevità (SIRT), ritarda l'invecchiamento, aumenta la sopravvivenza ed ha azione preventiva di patologie cronico-degenerative e tumorali (Colman R.J., 2009; Di Francesco A., 2018).

> **consumo quotidiano di alimenti di origine vegetale**

... Cereali integrali

... legumi, ortaggi di stagione

... frutta fresca di stagione

... frutta a guscio (noci, mandorle, etc.), semi oleosi

... aromi e spezie al posto del sale

... olio extravergine di oliva come fonte principale di grassi aggiunti

... elevato apporto di fibre idrosolubili e insolubili

> **moderato consumo di pesce** (pesce azzurro ricco di acidi grassi omega-3), **frutti di mare, pollame** (pollo, tacchino)

> **limitato consumo di latte e latticini** a basso contenuto di grassi saturi

> **basso e saltuario consumo di carne rossa, carne lavorata, zuccheri e prodotti di pasticceria**

> **moderato consumo di vino rosso ai pasti principali**

bioattivi come quelli derivanti da verdure crucifere, melagrana, tè verde, Curcuma longa, soia, sono in grado di modificare l'epigenoma. Per questo motivo è stato introdotto il termine "**dieta epigenetica**" ad indicare il regime alimentare che, utilizzando tali sostanze, può essere utile nella prevenzione oncologica. L'alto consumo di cereali, verdura, frutta di stagione e legumi, tipici della MeD, oltre a composti nutraceutici, apporta anche fibre insolubili in acqua (cereali integrali anche in chicco, verdure) e fibre idrosolubili (frutta con la buccia, legumi) che dovrebbero essere assunte nella misura di 30 g/die con un rapporto di 3:1. Le fibre idrosolubili sono i principali substrati per la produzione di acidi grassi saturi a catena corta (SCFA = *Short Chain Fatty Acids*) da parte del microbiota intestinale. Acetato, propionato e butirato sono i metaboliti che hanno effetti salutari nel metabolismo energetico e nella regolazione delle risposte immunitarie. Fra gli SCFA il butirato sembra avere un ruolo protettivo nell'obesità e nelle malattie correlate. Il composto ha dimostrato effetti antinfiammatori che derivano dall'inibizione dell'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB e dalla riduzione

della produzione di citochine infiammatorie; inoltre induce apoptosi in cellule tumorali. Mentre l'adesione alla MeD si associa ad effetti favorevoli sul microbiota inducendo alti profili di Prevotella e Firmicutes ed elevata produzione di SCFA, un elevato consumo di proteine porta, al contrario, a diminuzione della produzione di butirrato e ad effetti avversi (*Coppola et al., 2021*).

2- IL REGIME DIETETICO PERSONALIZZATO

Il regime dietetico personalizzato mira alla correzione sia dello stile di vita sia di alterazioni metaboliche eventualmente presenti (sovrappeso, resistenza insulinica, diabete, dislipidemia, obesità, sindrome metabolica) che sono la causa di infiammazione cronica di basso grado (silente), che, con il passare del tempo, può evolvere in malattie cronic-degenerative e neoplasie fra cui il CaP. Malattie metaboliche sono spesso presenti a 50-60 anni: a queste età si possono riscontrare dislipidemia, resistenza insulinica, ipertensione arteriosa, incremento del girovita e del BMI (*Body Mass Index*) fino a configurare un quadro di sindrome metabolica che predispone anche a malattie cardiovascolari e neurologiche. Sedentarietà e consumo di alimenti trasformati e raffinati sono la causa principale di aumento dell'obesità nel mondo occidentale che sappiamo presentare una maggiore incidenza di CaP rispetto ai Paesi asiatici. Tali alimenti, pur apportando energia, non soddisfano il fabbisogno proteico da parte dell'organismo e costringono ad alimentarsi in misura maggiore aumentando l'apporto energetico giornaliero con il rischio di insorgenza di obesità (*Grech et al., 2022*). In Italia, nel 2021, più di 4 adulti su 10 presentano eccesso ponderale (il 33% è in sovrappeso ed il 10% è obeso) e l'obesità aumenta in modo significativo con l'incremento dell'età. Il metabolismo lipidico e del colesterolo rivestono un ruolo importante nel tessuto prostatico: il colesterolo è un componente delle membrane cellulari e rappresenta un substrato nella biosintesi degli ormoni steroidei, inclusi gli androgeni. Il composto interagisce con il recettore androgenico (AR), è coinvolto nella regolazione del sistema immunitario nel microambiente tumorale, partecipa alla progressione neoplastica ed all'insorgenza di resistenza alla

9

castrazione. Le cellule epiteliali della prostata sintetizzano colesterolo ma esso viene prodotto, assorbito dalla circolazione e accumulato in maggior misura dalle cellule neoplastiche ed il suo efflusso è sottoregolato. L'apporto è influenzato anche dall'alimentazione e dalla produzione epatica della sostanza. Sia il colesterolo totale che l'LDL hanno importanza nel metabolismo delle cellule di CaP rispetto alle cellule normali della prostata. La produzione di colesterolo ha anche un ruolo nell'insorgenza di resistenza a farmaci antiandrogeni quali enzalutamide. È stato dimostrato che le **statine** (simvastatina), composti in grado di contrastare la sintesi del colesterolo ed in particolare di VLDL, riducono la crescita, l'invasione e la migrazione di cellule di CaP inducendo apoptosi; inoltre riducono l'espressione del recettore androgenico (*Siltari et al., 2022*). L'associazione simvastatina-enzalutamide potenzia l'azione del farmaco antiandrogeno. Nei diabetici con CaP la somministrazione di **metformina** ha un duplice ruolo: si associa ad un minor rischio di complicanze cardiovascolari legate alla terapia con antiandrogeni e inibisce la crescita di cellule di CaP.

Il regime dietetico personalizzato si fonda sul consumo di alimenti ricchi di nutraceutici con attività antitumorale e mira a correggere il quadro metabolico (resistenza insulinica, colesterolo ematico, dislipidemia) in modo da ridurre il rischio di CaP e contrastare la progressione tumorale in presenza di CaP manifesto.

Il regime dietetico privilegia il consumo di alimenti ricchi di fitocomposti con attività antiossidante, antinfiammatoria e che agiscono con meccanismi epigenetici ed antitumorali. Si avvale anche di miscele di aromi e spezie quali la **miscela di Oh** (2020). Essa è composta dall'estratto secco di sette spezie (cannella, capsico, coriandolo, cumino, Curcuma longa, pepe nero, zenzero) e sei piante aromatiche (alloro, basilico, origano, rosmarino, timo, prezzemolo). La miscela somministrata alla dose di 6 g ai pasti principali, in soggetti sovrappeso o obesi, riduce la produzione di citochine infiammatorie che aumentano dopo un pasto ricco di grassi saturi e carboidrati semplici.

3- I NUTRACEUTICI NELLA PREVENZIONE DEL CaP

Nutraceutica è un termine coniato nel 1989 dall'italiano Stephen L. De Felice ad indicare "nutrizione" e "farmaceutica". Esso indica numerose tipologie di prodotti per la salute che comprendono: nutrienti isolati, integratori alimentari atti ad integrare una carenza nutrizionale (ad es. vitamine, minerali, etc.) e sostenere funzioni corporee, prodotti erboristici e preparazioni a base di piante officinali, alimenti funzionali trasformati e arricchiti da molecole salutari, superalimenti. Nutraceutici hanno come target numerose molecole, fattori di trascrizione, vie di segnale implicate nella carcinogenesi, attività antiossidante con inibizione dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS), attività antinfiammatoria con inibizione delle ciclossigenasi COX-2, delle lipossigenasi, delle prostaglandine PGE-2 derivanti dall'acido arachidonico (acido grasso omega-6), enzimi NOX (*NADPH oxidase*), inibizione dei recettori ormonali per gli androgeni (AR), attività epigenetica. Molti nutraceutici potrebbero essere utili nel ridurre l'incidenza della neoplasia ma anche la sua progressione quando vengono associati a chemioterapici (un esempio è offerto dall'associazione curcumin-doxorubicina, curcumin-bicalutamide). Inoltre possono migliorare la risposta terapeutica quando sono somministrati a pazienti in radioterapia per effetto radiosensibilizzante. Sono state proposte e allestite nel tempo associazioni di fitocomposti con attività antiossidante e antinfiammatoria che si basano su ricerche di laboratorio e di biologia molecolare ma solo raramente su studi clinici controllati di lunga durata. L'associazione di più composti fondata su presunte attività sinergiche deve tuttavia essere testata per lunghi periodi di tempo (anni) per non incorrere in effetti avversi o addirittura contrari ai risultati attesi. È d'obbligo la prudenza non essendo disponibili studi di lunga durata atti a certificare l'efficacia e la sicurezza dei prodotti utilizzati. Sostanze estrapolate al di fuori della normale alimentazione possono infatti manifestare effetti indesiderati come è accaduto in passato con la supplementazione con vitamina E che ha incrementato il rischio di CaP in soggetti sani (*Klein et al., 2011*). Da una metanalisi

di numerose molecole antiossidanti è stata osservata la riduzione del rischio cardiovascolare per acidi grassi omega-3 (pesce azzurro, noci, semi di lino), acido folico (verdure a foglia verde), coenzima Q-10 ed anche per curcumina, catechine, genisteina, quercetina, altre (Hughes, 2022). Alcune di queste sostanze presentano i presupposti per essere utilizzate in associazione per la prevenzione del CaP. Sulforafano, naringenina, silimarina, resveratrolo, licopene, composti organo-solfurei, curcumin (estratto dalla *Curcuma longa*), catechine ed epigallo-catechina-gallato (tè verde) sono attivatori del fattore di trascrizione Nrf2 ed aumentano l'espressione di enzimi antiossidanti (superossido-dismutasi, catalasi, glutatione-perossidasi, etc.) e disintossicanti tanto da risultare utili nella prevenzione di malattie metaboliche e nel cancro. Curcumina, sulforafano, epigallo-catechina-gallato, acido ellagico, fisetina, resveratrolo, capsaicina sono molecole dotate di meccanismi epigenetici con molteplici effetti antitumorali anche nel CaP. Fra le varie sostanze il sulforafano, in virtù della natura lipofila e del basso peso molecolare, dimostra elevata biodisponibilità (Houghton et al., 2016). Oleuropeina, polifenolo estratto dalle foglie di olivo, ha potenti proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e antitumorali nel CaP (Acquaviva, 2012). Inoltre è un inibitore della motilità delle cellule tumorali bloccando i canali del sodio (Aktas e Ayan, 2021). Alla Columbia University di New York è stata studiata la miscela di erbe nota come Zyflamend® i cui costituenti sono rappresentati da: *Rosmarinus officinalis* (ES: 75 mg), *Curcuma longa* (ES: 55 mg), *Ginger* (ES: 50 mg), *Basilico* (ES: 50 mg), *Camellia sinensis* (ES: 50 mg), *Polygonum cuspidatum* (ES: 40 mg), *Berberis vulgaris* (ES: 20 mg), *Origanum vulgare* (ES: 20 mg), *Scutellaria baicalensis* (ES: 10 mg). La miscela ha dimostrato proprietà antinfiammatorie, antiangiogeniche e antiproliferative (Bemis, 2005); è un potente inibitore dell'attivazione del fattore di trascrizione NF-κB, delle ciclossigenasi, delle lipossigenasi e induce apoptosi in cellule di CaP. Inoltre inibisce il recettore androgenico ed incrementa l'attività di farmaci antitumorali quali bicalutamide, gemcitabina, doxorubicina (Int Medicine - MSKCC).

DIETA MEDITERRANEA (MeD): ALCUNI COMPOSTI ATTIVI

<p>Polifenoli (Flavonoidi, acidi fenolici, Lignani, Stilbeni) Carotenoidi Fitosteroli Composti solforati (Isotiocianati, Indoli & Tiosulfonati)</p>	<p>Sono composti della MeD molti dei quali esercitano attività antiossidante, antiinfiammatoria e antitumorale. Fra le varie sostanze i flavonoidi sono in grado di inibire la carcinogenesi sopprimendo i livelli di ROS con vari meccanismi: <i>scavenging</i> dei radicali liberi, inibizione della produzione dell'anione superossido, chelazione dei metalli, attivazione di enzimi antiossidanti. Attività antitumorale di rilievo è esercitata dai curcuminoidi ed in particolare dal Curcumin. Per alcuni composti è possibile anche attività pro-ossidante che può portare a morte le cellule tumorali.</p>	
<p>Antocianine (Flavonoidi responsabili della colorazione dal rosso al blu di frutti, verdure, legumi, cereali)</p>	<p>Flavonoidi</p>	<p>Frutti di bosco: arance rosse, ciliegie, prugne, uva nera verdure: cavolo cappuccio rosso, cipolla rossa legumi: fagioli rossi, neri, fagioli adzuki cereali: riso venere, riso rosso e mais rosso.</p>
<p>Capsaicina</p>	<p>Composto organico</p>	<p>Peperoncino (Solanacee)</p>
<p>Curcumin-Curcuminoidi</p>	<p>Acidi fenolici</p>	<p>Curcuma longa (Diferuloilmetano)</p>
<p>Acido Ellagico</p>	<p>Flavano (Flavonoide)</p>	<p>Melagrana, lamponi, fragole, mirtilli rossi</p>
<p>Epigallo-Catechina-Gallato (EGCG) (Catechina)</p>	<p>Flavano (Flavonoide)</p>	<p>Tè verde</p>
<p>Fisetina - Kaemferolo Miricetina</p>	<p>Flavonoli (Flavonoidi)</p>	<p>Composti presenti in frutta e verdura. Fisetina si ritrova in fragole, mele, cachi, cipolle, cetrioli, uva</p>
<p>Genisteina - Daidzeina Gliciteina</p>	<p>Isoflavoni della soia (Flavonoidi)</p>	<p>Soia (Tofu, tempeh, miso, latte di soia, fagioli di soia, proteine di soia)</p>
<p>Licopene</p>	<p>Carotenoide</p>	<p>Pomodoro (salsa), pompelmo rosa, anguria</p>
<p>Oleuropeina - Idrossitirosole Oleocantale</p>	<p>Acidi fenolici</p>	<p>Olio e.v.o. è costituito per il 70% da acido oleico (acido grasso monoinsaturo) e da Vitamina E</p>
<p>Omega-3</p>	<p>Lipidi</p>	<p>Pesce azzurro, salmone selvaggio, olio di fegato di merluzzo, semi di lino, noci, semi di chia, semi di canapa I semi di lino presentano alte concentrazioni di ac. alfa-linolenico (precursore omega-3), sono anche ricchi di lignani (fitoestrogeni) e acidi fenolici. Dalla fermentazione delle loro fibre si generano acidi grassi saturi a catena corta (SCFA) quali l'acido butirrico (Arora T. et al., 2019).</p>
<p>Quercetina</p>	<p>Flavano (Flavonoide)</p>	<p>Capperi, cipolla rossa, mela rossa annurca, semi di chia</p>
<p>Resveratrolo</p>	<p>Stilbene</p>	<p>Uva nera, vino rosso, arachidi</p>
<p>SCFA (Acidi grassi saturi a catena corta composta da meno di 6 atomi di carbonio)</p>	<p>derivano dalla fermentazione di fibre idrosolubili. Vengono assorbiti come tali a livello intestinale e veicolati direttamente al fegato tramite la vena porta a differenza degli acidi grassi a catena lunga che accedono al circolo ematico inglobati nei chilomicroni.</p>	
<p>Silimarina</p>	<p>Miscela di silibina, silicristina, silidianina che si trovano in piante tra cui il Silybum marianum (Cardo mariano)</p>	
<p>Sulforafano (Isotiocianato) Erucina (Isotiocianato) Indolo-3-Carbinolo (I3C) di-indoilmetano (DIM) Allicina</p>	<p>composti solforati</p>	<p>Verdure crucifere: broccoli, cavoli, cavolini di Bruxelles, cavolo verza, rucola, etc. Sulforafano è un composto ricco di zolfo che deriva dalla glucorafanina presente in alta concentrazione nei germogli dei broccoli. Glucorafanina viene metabolizzata dall'enzima mirosinasi che si libera con la masticazione ma viene prodotto anche dalla microflora intestinale. Aglio, Cipolla</p>
<p>Tricina</p>	<p>polifenolo</p>	<p>Riso integrale biologico (non contiene glutine) La tricina contrasta la sintesi degli eicosanoidi infiammatori</p>
<p>Vitamina E (Tocoferolo)</p>	<p>Vitamina</p>	<p>Semi di girasole, mandorle, nocciole, avocado, cicoria, more di rovo, olive, olio e.v.o., noci brasiliane</p>
<p>Zinco composto antiossidante</p>	<p>Metallo</p>	<p>Ostriche, formaggio grana, cioccolato fondente, semi di sesamo e di canapa, anacardi, fagioli azuki</p>
<p>Selenio composto antiossidante</p>	<p>Non metallo</p>	<p>Noci del Brasile, semi di Chia</p>

4-ATTIVITA' FISICA E CaP

Un ruolo importante nella prevenzione oncologica e delle malattie cronico-degenerative della terza età è esercitato dall'**attività fisica**. La sedentarietà rappresenta infatti una delle principali cause di sovrappeso, obesità e malattie non trasmissibili ed è il quarto fattore di rischio per mortalità globale (*World Health Organization*) (*Caprara, 2021*). Secondo l'Organizzazione Mondiale della sanità qualsiasi tipo di attività fisica può apportare benefici per la salute, sia se è praticata regolarmente e di durata e intensità sufficiente (camminare, andare in bicicletta, ballare, fare sport, etc.) per almeno mezz'ora al giorno, sia quando viene svolta come parte del lavoro o delle attività domestiche, etc.

Fare 8000-10000 passi al giorno in età inferiore ai 60 anni e 6000-8000 passi in età superiore, a prescindere dalla velocità della camminata, comporta un rischio progressivamente più basso di mortalità per tutte le cause (*Paluch et al., 2022*).

Numerosi studi dimostrano che l'attività fisica riduce il rischio di sviluppare il cancro, migliora la prognosi e riduce la mortalità specifica per CaP (*Zuniga et al. 2020*). Essa infatti riduce il grasso corporeo, contrasta l'obesità, riduce l'insulinemia, la resistenza insulinica, la secrezione di IGF-1, diminuisce lo stress ossidativo (se praticata in modo corretto) e l'infiammazione cronica.

L'attività fisica determina anche un miglioramento delle condizioni generali dei pazienti affetti da CaP. L'esercizio prolungato può migliorare la salute cardiovascolare, aumentare la resistenza muscolare, migliorare l'equilibrio, ridurre gli effetti avversi legati alla terapia di deprivazione androgenica e la *fatigue* associata al trattamento ormonale. L'attività fisica influenza l'evoluzione del CaP tanto che livelli crescenti sono associati ad un rischio significativamente ridotto di riclassificazione della neoplasia in pazienti in sorveglianza attiva (*Brassetti et al., 2021*).

Nei pazienti con metastasi scheletriche il programma di esercizi fisici dovrà essere personalizzato per ridurre il rischio di fratture patologiche.

Effetti dell'Attività Fisica su organi ed apparati

► Effetti Muscolari e Scheletrici

- a) migliora la massa, il tono, la forza muscolare e l'ossigenazione cellulare;
- b) aumenta la densità minerale ossea e previene l'osteoporosi;
- c) migliora l'elasticità, la funzionalità osteo-articolare e la postura.

► Effetti Cardiovascolari e Respiratori

- a) migliora la funzionalità cardio-vascolare ed il microcircolo;
- b) migliora l'attività respiratoria;
- c) diminuisce la pressione arteriosa per riduzione delle catecolamine (riduzione del tono simpatico e delle resistenze periferiche);
- d) riduce lo stato infiammatorio vascolare e la disfunzione endoteliale.

► Effetti Ormonali, Antinfiammatori, Metabolici

- a) riduce i livelli sierici di insulina e dei fattori di crescita (IGF-1);
- b) rilascia miochine con azione antinfiammatoria;
- c) riduce le citochine infiammatorie;
- d) attiva enzimi deacetilanti (Sirtuine) che favoriscono la salute metabolica.

► Metabolismo dei Grassi e degli Zuccheri

- a) riduce l'appetito agendo sui meccanismi che regolano la sazietà e la fame;
- b) riduce il peso corporeo riducendo la massa grassa, il grasso viscerale e la conseguente infiammazione cronica di basso grado dovuta alla liberazione di adipochine infiammatorie. Di conseguenza ha effetti favorevoli nella sindrome metabolica;
- c) riduce i lipidi sierici (gli effetti sui lipidi sono dovuti alla capacità dei muscoli di utilizzare il grasso invece del glicogeno come substrato energetico);
- d) migliora l'assorbimento degli zuccheri ed il controllo glicemico con effetti favorevoli sulla glicemia e sul diabete;
- e) previene l'insulinoresistenza e il diabete di tipo 2.

► Effetti sul Microbioma e l'attività intestinale

- a) aumenta la motilità e la regolarità intestinale e riduce il tempo di contatto della mucosa intestinale con sostanze potenzialmente cancerogene;
- b) modifica la composizione qualitativa e quantitativa del microbioma intestinale e determina biodiversità dei ceppi batterici. Favorisce la formazione di SCFA (butirrato) con attività antinfiammatoria;
- c) ha un'azione protettiva nelle malattie infiammatorie intestinali.

► Migliora l'ossigenazione cerebrale, la memoria, le funzioni cognitive, riduce lo stress, migliora il tono dell'umore e la qualità del sonno.

LA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA IN PRATICA

Il CaP è un tumore maligno biologicamente e clinicamente eterogeneo. Accanto a tumori aggressivi e rapidamente mortali, generalmente diagnosticati in soggetti giovani e/o di mezza età, vi sono tumori “indolenti” che esordiscono in età avanzata e possono essere seguiti a lungo con la semplice osservazione clinica, l’impiego di un regime alimentare antinfiammatorio e l’eventuale associazione di nutraceutici intervenendo con misure appropriate solo in caso di progressione. Si tratta in genere di soggetti anziani nei quali la patologia prostatica viene diagnosticata per un incremento dell’antigene prostatico specifico (PSA) o per la comparsa di una sintomatologia minzionale (pollachiuria, disuria, urgenza minzionale, etc.) da attribuire alla concomitante presenza di iperplasia prostatica (IPB), talora a carattere ostruttivo. Da ricordare che la IPB si sviluppa dalla prostata craniale e quando si manifesta con sviluppo centrale (lobo medio - Fig. 1) causa disturbi minzionali che possono essere controllati con terapia medica (farmaci alfa-litici, inibitori della 5-alfa-reduttasi, fitoterapici con azione antiflogistica e decongestionante, dieta appropriata) o anche con un intervento disostruttivo che può essere effettuato con tecniche non invasive (Laser KTP, laser al Tullio, Holmium laser) e con un buon risultato anche nei casi con CaP associato (Fig.2 A,B,C). Nei soggetti anziani il CaP ha spesso lenta evoluzione paragonabile ad una malattia cronica di tipo metabolico, quale per esempio il diabete, o a malattie cronicodegenerative. La maggior parte dei CaP che sono diagnosticati in età avanzata ha questo comportamento tanto che la causa di morte può essere

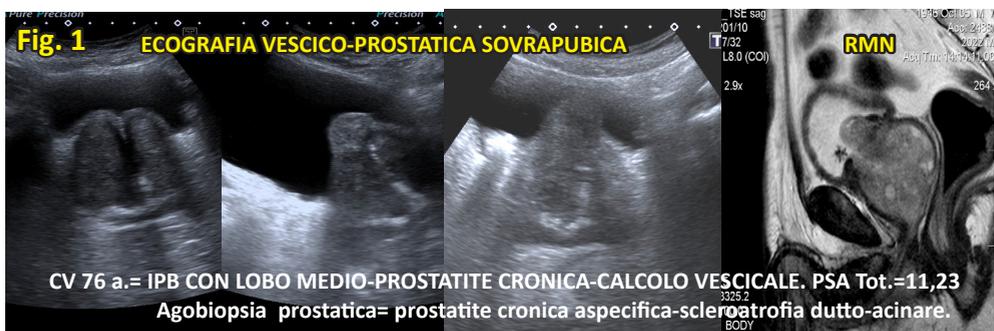




Fig. 2C - Ecografia di controllo dopo un anno dal trattamento endoscopico: normali esiti di intervento. PSA Tot. = 7,79. Il Paz. è In terapia con Curcumin C 3-complex: 8 g/die.



dovuta a patologia cardiovascolare aggravata dalla terapia di deprivazione androgenica o ad altre patologie. In soggetti anziani con CaP non è infrequente la diagnosi di tumori primitivi maligni multipli. Si tratta spesso di malattie ematologiche (linfomi, etc.) o di tumori solidi primitivi in altre sedi (carcinoma del colon, del rene, del polmone, etc.) che dominano il quadro clinico e sono la causa di morte del paziente. Nei soggetti anziani portatori di CaP è spesso presente una storia di infiammazione prostatica a carattere cronico ed una malattia metabolica che richiede un trattamento medico-dietetico. Nei carcinomi indolenti della prostata, nei soggetti in sorveglianza attiva o vigile attesa e con incremento del PSA dopo terapie con intento radicale, la sorveglianza clinica comprende l'esame obiettivo, l'esame ecografico, il monitoraggio del PSA, esami di approfondimento diagnostico quali RM, Tc, PET con il radiofarmaco $^{68}\text{-Gallio PSMA}$ (*Prostate Specific Membrane Antigen*). Questo esame è in grado di diagnosticare precocemente le sedi di malattia metastatica essendo il PSMA un antigene di membrana specifico per cellule tumorali prostatiche. In tutti i pazienti dovrebbe essere attuato un cambiamento dello stile di vita ed un regime dietetico personalizzato con l'eventuale supporto di nutraceutici. Fra i vari composti con attività antitumorale risultano: curcumina, sulforafano (crucifere), acido ellagico (melagrana),

epigallo-catechina-gallato (tè verde), altri.

► La **Curcumina**, principio attivo estratto dalla *Curcuma longa*, ha potenti attività antitumorali. È un inibitore del fattore di trascrizione NF-kB, di AP-1, del segnale PI3K/Akt, della ciclina D1, del segnale Wnt/b-catenina che ha un ruolo nello sviluppo e progressione del cancro interagendo con il recettore androgenico (*Tarapore, 2012*). Inibisce anche ciclossigenasi COX-2, lipossigenasi, NOX e PGE2 ed il recettore androgenico. Il composto può quindi trovare una utile applicazione nella prevenzione e nella terapia del CaP. Il noto studioso Prof. B.B. Aggarwal, nei pazienti affetti da cancro, consiglia di iniziare il trattamento con basse dosi del composto da incrementare settimanalmente in assenza di effetti avversi (tab. pag. 32). Curcumin può esercitare una duplice azione, antiossidante e pro-ossidante. Nel primo caso trova applicazione a scopo preventivo in associazione al *Piper nigrum*, per aumentare la biodisponibilità del prodotto, in soggetti affetti da patologie croniche della terza età e nei CaP indolenti. Nel secondo caso può essere impiegato nei CaP metastatici in attiva moltiplicazione con marcato incremento del PSA per gli effetti pro-apoptotici legati alla produzione di ROS (*Gabr, 2022*). Il trattamento con Curcumin C3 complex® alla dose di 10 g/die ha indotto un miglioramento, anche se temporaneo, del quadro clinico con marcata riduzione del PSA in pazienti con malattia avanzata (*Benelli e Gavazzi, 2017*). Il composto può essere impiegato anche in associazione alla terapia convenzionale (bicalutamide, cisplatino, docetaxel, paclitaxel) per l'attività sinergica (*Boccelino, 2022*).

► Numerose **spezie**, oltre la *Curcuma longa*, hanno attività antiossidante, antinfiammatoria, inibiscono il fattore di trascrizione NF-kB e le ciclossigenasi COX-2 (*Benelli e Capecchi, 2019*).

► Il **sulforafano** (isotiocianato estratto dalle verdure crucifere ed in particolare dai broccoli) ha dimostrato l'inibizione della crescita e la promozione dell'apoptosi nelle cellule tumorali prostatiche. Inoltre è un attivatore di Nrf2 ed è in grado di ridurre i livelli del recettore androgenico e sensibilizzare le cellule tumorali all'attività degli antiandrogeni (*Mondal et al., 2021*). Altri composti con attività

antitumorale, derivati dalle crucifere, sono Indolo-3-carbinolo (I3C), di-indoilmetano, l'isotiocianato erucina (*Melchini, 2013*).

► L' **acido ellagico** viene estratto dalla melograna e dai frutti rossi (lamponi, fragole, mirtilli rossi). Il composto inibisce la proliferazione cellulare, induce apoptosi, riduce i markers dello stress ossidativo.

► L'**epigallo-catechina-gallato (EGCG)** del tè verde, oltre alle numerose attività antitumorali, inibisce l'enzima ornitina-decarbossilasi che facilita la proliferazione cellulare evadendo l'apoptosi. EGCG inoltre modifica il microbiota intestinale favorendo la crescita di *Bifidobacterium* che aumentano la produzione di acidi grassi a catena corta con attività antinfiammatoria (*Kumar, 2022*). Da uno studio, controllato randomizzato in doppio cieco, in cui sono stati utilizzati polvere di broccoli, *Curcuma longa*, melagrana alla dose di 100 mg ciascuna ed estratto di tè verde risulta un effetto favorevole sul tasso di progressione del PSA in soggetti con CaP ed in quelli che hanno presentato un incremento del PSA dopo radioterapia (*Thomas et al., 2014*).

► I **prodotti della soia** contengono gli isoflavoni **genisteina, daidzeina, gliciteina**. Essi hanno attività estrogenica (fitoestrogeni) debole rispetto all'estradiolo ma presentano elevata affinità recettoriale ed hanno azione preventiva nello sviluppo e nella crescita del cancro della prostata. La soia è inoltre una ricca fonte di proteine vegetali tanto che il suo consumo regolare è in grado di ridurre il colesterolo totale e LDL. I prodotti della soia più noti sono: fagioli gialli, tofu (compatto, semicompatto, molle), latte e yogurt (tali prodotti non contengono lattosio e possono essere consumati al posto del latte vaccino), miso, natto, tempeh.

► Il carotenoide **licopene**, estratto dal pomodoro, ha dimostrato in studi epidemiologici una relazione inversa con il rischio di CaP. Il composto sembra agire modulando l'espressione di geni associati con l'infiammazione e l'apoptosi (*Divella et al., 2020*). La cottura e l'aggiunta di grassi, come l'olio e.v.o., aumentano la biodisponibilità del licopene contenuto nei pomodori. Il suo consumo diminuisce i livelli di colesterolo e migliora il rapporto colesterolo tot./HDL.

Se somministrato ad alte dosi, insieme a catechine del tè verde e selenio aumenterebbe l'incidenza della neoplasia (Gontero, 2015).

► **Fisetina, kaemferolo, miricetina**, flavonoidi presenti nella frutta e nella verdura, sono associati a basso rischio di CaP (Crocetto, 2021). Fisetina ha attività antiossidante, antinfiammatoria, antiproliferativa, antiaging; è un potente attivatore delle Sirtuine e di AMPK che inibiscono l'espressione mTOR come altri composti fra cui resveratrolo, curcumin, EGCG, genisteina, I3C, quercetina, metformina. Inoltre ha attività sinergica con farmaci antiandrogeni e riduce gli effetti avversi (Di Lorenzo, 2022).

► I flavanoni **naringenina** ed **esperidina** (flavonoidi), estratti dagli agrumi, hanno attività antitumorali. Naringenina modula differenti vie di segnale, inibisce citochine, la produzione di fattori di crescita ed ha effetti antiproliferativi (Strabauskiene, 2022). Esperidina blocca la proliferazione di cellule di CaP inducendo stress ossidativo e incrementando i livelli di ioni calcio (Jeong, 2022).

► **Apigenina** contenuta nella frutta (arance, pompelmi), verdure (sedano, cipolle), erbe aromatiche (origano, basilico, timo, etc.), camomilla, esercita attività antiossidante e chemiopreventiva. Il composto è assorbito dalle cellule epiteliali prostatiche e da cellule tumorali ed è incorporata nei loro nuclei (Sharma, 2014).

► **Quercetina** inibisce la via di segnale PI3K/AKT, il fattore di trascrizione NF-κB, l'ossido-nitrico-sintasi inducibile (iNOS), le ciclossigenasi COX-2, la proteina C reattiva. Inoltre inibisce l'espressione e la funzione del recettore androgenico nelle cellule tumorali della prostata, il PSA, l'ornitina decarbossilasi. Il composto ha effetti antiproliferativi e inibisce in modo significativo la crescita di linee cellulari di CaP aggressivo. Una dieta ricca di vegetali e frutta con la buccia permette un apporto di quercetina fino a 500 mg/die. La quercetina ha effetti favorevoli anche nei pazienti con prostatite cronica e cistite interstiziale (Divella, 2020).

► **EGCG, sulforafano, genisteina, licopene, resveratrolo** inibiscono il segnale Wnt/bg-catenina.

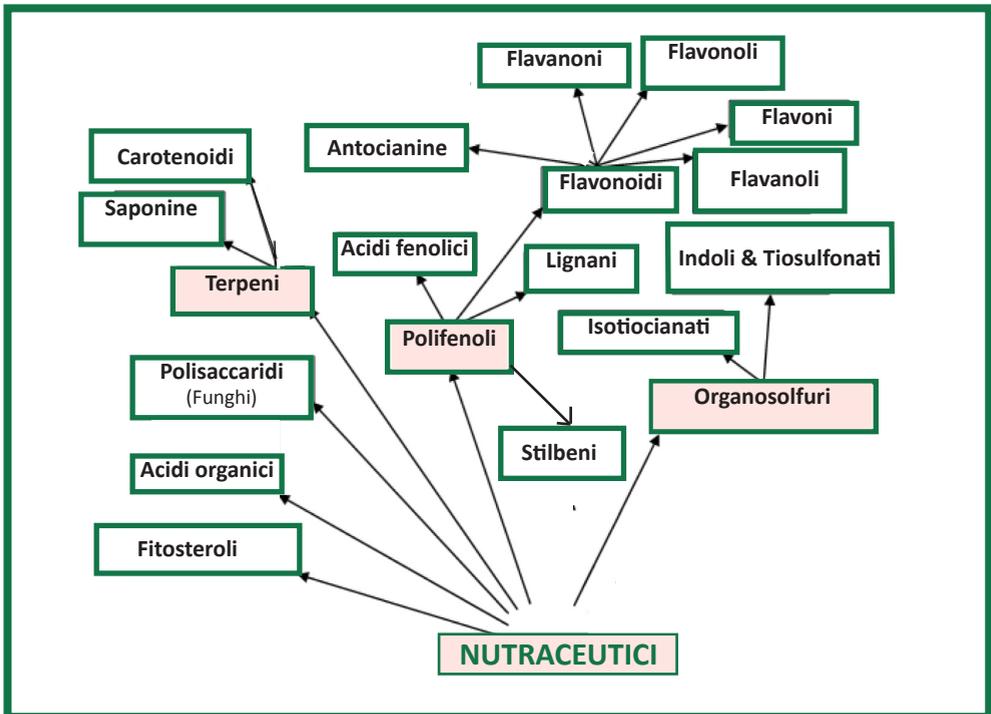
► **Berberina, catechine, resveratrolo, quercetina** inibiscono l'espressione NOX e la produzione di ROS.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo stress ossidativo ed il danno cellulare che da esso deriva rivestono un ruolo di primo piano nella cancerogenesi prostatica, sia nelle fasi iniziali del suo sviluppo, sia nella progressione della neoplasia ma anche nel favorire l'insorgenza di resistenza alla terapia con farmaci antiandrogeni (*Shukla et al., 2020; Mondal et al., 2021; Shiota, 2021*). Se si escludono CaP aggressivi che esordiscono prevalentemente in giovane età, la maggiore incidenza del tumore in età avanzata è da attribuire verosimilmente ad incremento dello stress ossidativo dovuto a numerose cause ed all'invecchiamento. Da quanto detto deriva l'importanza di adottare, fin dalla giovane età, un corretto stile di vita ed un regime dietetico antinfiammatorio moderatamente ipocalorico, ricco di composti antiossidanti, in grado di potenziare le difese dell'organismo soprattutto negli individui con anamnesi familiare positiva per carcinoma prostatico. Per un'attività preventiva può anche essere presa in considerazione la somministrazione di nutraceutici opportunamente testati. Essi possono essere utilizzati anche nei pazienti con CaP in associazione a terapie oncologiche (blocco androgenico, chemioterapia, radioterapia) sia per potenziarne l'attività sia per ridurre la tossicità. Anche se numerose molecole si sono dimostrate attive nel CaP (curcumina, EGCG, isotiocianati, ellagitannini, resveratrolo, quercetina, licopene, etc.) ulteriori studi sono necessari per valutare la biodisponibilità dei composti, le associazioni utili, la posologia, l'efficacia nel tempo, gli effetti avversi. I polifenoli, pur essendo dotati di attività antitumorale, mancano di stabilità a lungo termine, sono sensibili alla luce e spesso presentano scarsa solubilità in acqua e modesta biodisponibilità. Per superare queste limitazioni e migliorare le possibilità terapeutiche sono stati sviluppati sistemi di rilascio dei composti attivi basati su nanotecnologie (incapsulamento in nanovettori come ciclodestrine, sistemi a matrice, dispersioni solide, liposomi, etc.) (*Conte et al., 2016*). In attesa di risposte soddisfacenti che possono derivare da studi clinici ben condotti, soltanto un corretto stile di vita ed una salutare alimentazione con caratteristiche antinfiammatorie offrono le maggiori garanzie per la prevenzione del CaP e della

sua progressione. Il regime dietetico rappresentato dalla dieta mediterranea, privilegiando cibi vegetali ricchi di nutraceutici, l'esercizio aerobico e di resistenza, costituiscono i punti di forza della prevenzione oncologica. Questa deve comprendere necessariamente il controllo dell'infiammazione cronica silente (resistenza insulinica, sindrome metabolica, obesità). Le stesse norme di prevenzione possono essere adottate nei pazienti con CaP indolente od in sorveglianza attiva, nei casi sottoposti a terapia con intento radicale e nei soggetti con malattia avanzata in trattamento con blocco androgenico continuo o intermittente per ridurre gli effetti avversi di tipo metabolico e cardiovascolare. Un recente studio presentato all' *American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers* conferma l'importanza del regime dietetico a prevalenza vegetale nel ridurre il rischio di progressione del CaP del 52% e di ricorrenza della neoplasia del 53 % (*Liu et al. ASCO, 2023*).

Solo una migliore conoscenza delle sostanze contenute negli alimenti, ed una maggiore attenzione alla filiera produttiva e alle modalità di cottura del cibo, permetteranno di allestire una dieta nutraceutica utile per migliorare la longevità e per la prevenzione oncologica.





La Prevenzione alimentare del Carcinoma della Prostata

► Il modello di prevenzione prevede la **normalizzazione del peso corporeo**, del **girovita** e del **BMI** (*Body Mass Index = Indice di massa corporea*).

Si avvale di un **Regime dietetico antinfiammatorio (Dieta mediterranea)**, moderatamente ipocalorico, con prevalenza di alimenti ricchi di nutraceutici, limitando i carboidrati semplici, le proteine animali (carne rossa, carne lavorata, latte e formaggi ricchi di acidi grassi saturi ed omega-6) ed evitando cibi industriali ricchi di grassi idrogenati.

Frutta e verdure di stagione secondo la regola dei cinque colori"

Rosso= licopene, antocianine; **Giallo/Arancio** = carotenoidi, flavonoidi, vit C; **Bianco** = flavonoidi, composti solforati; **Verde** = clorofilla, acido folico, vit C; **Viola** = antociani.



Frutta secondo la regola dei 5 colori



Verdura secondo la regola dei 5 colori

Fibre alimentari

La corretta alimentazione prevede un consumo soddisfacente di **fibre alimentari** nella misura di 30 g/die (*fibre idrosolubili=10 g, fibre insolubili=20 g*).

► **Fibre idrosolubili** (pectine, gomme, fruttoligosaccaridi, inulina, betaglucani, mucillagini) sono presenti nella frutta e nei vegetali. Esse regolano l'assorbimento dei carboidrati e dei grassi. Inoltre sono prebiotiche, ovvero nutrono la flora batterica intestinale e favoriscono la formazione di acidi grassi a catena corta quali l'acido butirrico con attività antinfiammatoria.

...**Inulina**: carciofi, asparagi, aglio, cipolla, porri, topinambur, avocado, banane, cicoria;

...**Pectina**: mele, albicocche, limoni;

...**Mucillagini**: semi di lino, semi di chia, semi di psillio, legumi.

► **Fibre insolubili** sono presenti nella crusca di frumento (sottoprodotto della macinazione dei cereali), nella cellulosa, emicellulosa, lignina degli ortaggi e dei legumi. Esse agiscono formando massa, favorendo la regolarità intestinale, riducendo il tempo di contatto delle feci con le mucose e svolgendo attività disintossicante ed antitumorale.

...**Crusca**: cereali integrali anche in chicco per l'apporto di nutrienti e la regolarità intestinale;

...**Cellulosa, Lignina**: cereali integrali;

...**Cellulosa**: radicchio, lattuga;

...**Lignina**: carote, semi di lino.

Nutraceutici con attività antiossidante e antinfiammatoria

- ...**acido caffeico** (composto di natura fenolica presente in alimenti di origine vegetale, cicoria, carciofi, caffè, etc.)
- ...**acido ellagico-ellagitannini** (melagrana, lamponi, fragole, mirtilli rossi)
- ...**acido ferulico** acido fenolico (semi di lino)
- ...**acidi grassi omega-3** (noci, pesce azzurro, salmone selvaggio, semi di lino, chia, canapa, zucca)
- ...**acidi grassi monoinsaturi: acido oleico** (olio e.v.o., avocado)
- ...**acidi grassi saturi a catena corta - SCFA** (acido butirrico) (verdure e ortaggi ricchi di fibre idrosolubili)
- ...**allicina** (aglio, cipolla)
- ...**apigenina** (frutta e verdura comune, cipolle, prezzemolo, camomilla, pompelmo)
- ...**berberina** (alcaloide)(alcune varietà di piante)
- ...**capsaicina** (peperoncino)
- ...**carotenoidi** pro-vitamina A (vegetali di colore rosso/arancione: carote, etc.)
- ...**catechine - epigallo-catechina-gallato (EGCG)** (tè verde e nero, cioccolato nero)
- ...**curcumina** (Curcuma longa)
- ...**fisetina** (fragole, mele, cachi, cipolle, uva, cetrioli)
- ...**genisteina, daidzeina, gliciteina** (isoflavoni=fitoestrogeni) (fagioli di soia, tofu, latte di soia, tempeh, etc)
- ...**gingeroli** (ginger)
- ...**isotiocianato erucina** (rucola)
- ...**kaemferolo e miricetina** (frutta e verdura)
- ...**licopene** (salsa di pomodoro, pompelmo rosa, anguria, papaya)
- ...**lignani** (fitoestrogeni=secoisolariciresinolo, idrossi-matairesinolo) (semi di lino)
- ...**limonene** (terpenoide presente nella scorza degli agrumi) ed **alcol perillico**
- ...**naringenina, esperidina** (arance, limoni, agrumi in genere)
- ...**oleuropeina, idrossitirosole, oleocantale** (olio e.v.o.)
- ...**quercetina** (capperi, cipolla rossa, kale, mela annurca, pomodoro ciliegino)
- ...**resveratrolo** (uva nera, vino rosso)
- ...**selenio** (semi di chia, noci del Brasile)
- ...**silimarina** miscela di silibinina, silicristina, silidianina (cardo mariano)
- ...**sulforafano, indolo-3-carbinolo** (crucifere: broccoli, cavolo viola, cavolo riccio kale, broccoletti di Bruxelles, etc.)
- ...**teaflavine** (tè nero)
- ...**terpeni** (agrumi)
- ...**tricina** (riso integrale)
- ...**vitamina C** (kiwi, agrumi, rucola)
- ...**vitamina E** (semi di girasole, mandorle, avocado, olio e.v.o., etc.)

Alimenti ricchi di Antocianine

- ...**frutta:** frutti di bosco, arance rosse, ciliegie, prugne ed uva nera;
- ...**verdure:** cavolo cappuccio rosso, kale, cipolla rossa di Tropea;
- ...**legumi:** fagioli rossi adzuki;
- ...**cereali:** riso nero (venere, nerone, artemide),riso rosso (ermes, risrus), mais rosso

LA PREVENZIONE ALIMENTARE IN PRATICA

- ▶ **Al mattino** appena alzati:
bere una **spremuta di limone** in 1/2 bicchiere di acqua tiepida
 - ▶ **Colazione** scelte possibili:
 - .. **Caffè, Tè verde, o Tè nero** senza zucchero o dolcificati con una punta di **miele**
 - .. **Cereali senza zuccheri e grassi aggiunti**: 30 g da aggiungere allo yogurt
 - .. **Yogurt bianco scremato** 0% grassi (125 g) o **Kefir** o **Bevanda vegetale** (125 ml) (Latte di soia, avena o mandorle senza zuccheri aggiunti)
 - .. **Semi di lino biologici macinati** (2 cucchiaini da minestra) o **altre varietà di semi**
 - .. **Frutta a guscio**: 5 noci o 30 g di mandorle
 - .. **Pane tostato**: una fetta di pane integrale o macinato a pietra (50 g) con un velo di marmellata (mirtilli, frutti di bosco, arancia=20 g) a basso tenore di zuccheri.
 - ▶ **Spuntini ogni giorno mattina e pomeriggio**:
 - .. **Frutta a guscio** (ad es. mandorle, etc.) o **semi oleosi** (ad es. semi di zucca: 30 g)
 - .. **Frutta fresca di stagione**: 300 g al giorno da consumare a colazione e nel pomeriggio.
 - ▶ **Pranzo - Cena** scelte possibili:
 - a) Verdure di stagione, crude o cotte (200 g) sia a pranzo, sia a cena**
condite con olio e.v.o e succo di limone e da consumare come prima pietanza per ridurre l'indice glicemico degli alimenti;
 - b) Cereali e Pseudocereali** di tipo diverso **sia a pranzo, sia a cena**
Consumare pane integrale o macinato a pietra = 50 g a pasto, Pasta integrale= 80 g. Non mangiare il pane quando si consumano pasta, legumi, patate per non eccedere in carboidrati;
 - c) Consumare proteine vegetali ed animali a pranzo o a cena**
 - **Legumi** freschi o surgelati (fino a 150 g), o secchi (50 g) 2 volte a settimana
 - **Uova bio o solo albume** 2-3 a settimana
 - **Pesce di piccola taglia** (surgelato o fresco 150 g): 2 volte a settimana
 - **Carne bianca** (petto di pollo, tacchino, coniglio): 80 g due volte a settimana
 - **Carne rossa** (carne di manzo magra, arista=80 g): consumo saltuario
 - **Carne lavorata** (prosciutto crudo, bresaola, etc. 50 g): consumo saltuario
 - **Latticini**: *-formaggi freschi/magri* 100 g a settimana
-formaggi stagionati 50 g a settimana.
- Nei soggetti anziani è **preferibile una Cena leggera** con passati di verdura e frutta cotta (mele, pere, prugne) senza zuccheri aggiunti
- ▶ **Vino Rosso** 1 bicchiere al giorno preferibilmente a fine pasto.
 - ▶ **Dessert**
 - Cioccolato fondente** (> 70%) : 2-3 volte a settimana (tre quadratini = 30 g)
 - Dolce casalingo**: 1 volta a settimana.
 - ▶ **Acqua** oligominerale o effervescente naturale a medio o basso residuo fisso: 8 bicchieri al giorno.
 - ▶ **Condimenti** Condire con olio e.v.o.(4 cucch./giorno), aglio, cipolla rossa di Tropea, succo di limone, aceto. Utilizzare una miscela di aromi e spezie (6 g /pasto) al posto del sale. Spolverare la pasta con formaggio Parmigiano (max. 1 cucchiaino)

GLI INGREDIENTI

► **Spremuta di limone:** può essere assunta in acqua tiepida al mattino a digiuno. Ha attività alcalinizzante, apporta vitamina C, regola le funzioni intestinali. Quando il limone viene spremuto sui cibi vegetali facilita l'assorbimento del ferro non eme. Rappresenta inoltre un utile presidio nei pazienti con calcolosi urinaria uratica.

► **Caffè e Tè:** sono ricchi di polifenoli: acido caffeico (caffè), catechine (tè verde), teaflavine (tè nero).

► **Miele:** è composto da fruttosio e glucosio. Può essere consumato alla dose di 2-3 cucchiaini al giorno per non incrementare la glicemia.

► **Cereali integrali da colazione** in chicco, in fiocchi (mais, riso, avena, orzo, grano, segale) **senza zuccheri aggiunti e grassi** (leggere le etichette!) apportano carboidrati complessi, una quota di proteine, fibre vegetali ed in particolare beta-glucani (polisaccaridi presenti in alimenti come crusca e avena), che hanno attività ipocolesterolemizzante e ipoglicemizzante.

Questi composti permettono il controllo della glicemia e sono salutari per l'apparato cardiovascolare. Se consumati alla dose di 30 g al mattino, insieme ad una bevanda proteica ed a frutta, forniscono l'energia sufficiente per iniziare la giornata alimentare.

► **Yogurt bianco totalmente scremato** (0% grassi): un'ottima scelta per la colazione del mattino è lo yogurt bianco greco che è ottenuto con un processo di colatura dal latte intero che lo rende particolarmente compatto. Esso è ricco di proteine ad elevato valore biologico, calcio, vitamine del gruppo B. Il prodotto si presta anche a sostituire panna e mascarpone nella preparazione dei dolci permettendo così di ridurre l'apporto di acidi grassi saturi. **Kefir** (dal turco *Keyif*=delizia) è una bevanda ricca di fermenti lattici ottenuti dalla fermentazione del latte.

► **Latte vaccino:** non è indicato nei soggetti adulti in quanto ricco di fattori di crescita (IGF-1) ed è quindi da evitare nei pazienti oncologici. Deve inoltre essere evitato nei soggetti intolleranti al lattosio. Può essere sostituito con bevande vegetali.

► **Bevande vegetali:**

..**Latte di soia** apporta proteine simili al latte vaccino ma non grassi saturi e non contiene lattosio;

..**Latte di mandorle** è ricco di vitamina E;

..**Latte di avena** ha un maggior tenore di carboidrati.

Sono disponibili bevande vegetali integrate con minerali e vitamine ma non devono contenere zuccheri aggiunti.

► **Semi oleosi:**

..**Semi di lino** apportano lignani fitoestrogeni, acidi grassi omega-3, fibre idrosolubili e insolubili;

..**Semi di sesamo** sono ricchi di calcio, lignani, sesamina, beta-sitosterolo;

-
- ..**Semi di chia** sono ricchi di selenio. Hanno attività ricostituente;
 - ..**Semi di zucca** sono ricchi di omega-3, zinco, fitosteroli, fibre. Hanno proprietà antinfiammatorie;
 - ..**Semi di canapa** presentano un rapporto ideale tra acidi grassi omega-6 e omega-3;
 - ..**Semi di girasole** sono ricchi di vit. E.
- I semi, una volta macinati, possono essere aggiunti allo yogurt ed alle verdure.

► **Frutta a guscio:**

..**Noci:** una porzione di noci (6-8) copre il fabbisogno medio giornaliero di acidi grassi omega-3, è fonte di proteine, fibra alimentare, minerali e vitamine. Le noci possono essere consumate a colazione od anche come snack facendo attenzione all' apporto calorico (50 g di noci forniscono circa 350 Kcal). Le noci del Brasile sono ricche di vitamina E, magnesio, selenio;

..**Mandorle:** sono ricche di vitamina E, grassi insaturi, minerali. La presenza di fibre favorisce il senso di sazietà.

..**Altra frutta a guscio:** nocciole, pistacchi, anacardi, arachidi (appartengono ai legumi ma per le loro caratteristiche vengono considerate frutta a guscio).

► **Frutta fresca di stagione:** può essere consumata alla dose di 2-3 porzioni al giorno seguendo la regola dei cinque colori. È consigliabile consumare frutta bio con la buccia anche se cotta al forno perchè apporta zuccheri, vitamine, minerali, fitocomposti e la preziosa fibra, nutrimento del microbiota. Fra i frutti privilegiare il kiwi, gli agrumi, l'arancia rossa, la mela annurca, la melagrana, i frutti di bosco, l'uva nera, le ciliegie nere di Vignola, avocado e ananas. Due kiwi sono sufficienti per coprire il fabbisogno giornaliero di vitamina C. L' avocado, ricco di grassi monoinsaturi, esercita azioni favorevoli nei soggetti con sindrome metabolica in quanto riduce i lipidi ematici.

► **Verdure di stagione:** privilegiare verdure crucifere (broccoli, cavoletti di Bruxelles, cavolo cappuccio e verza, cavolo viola, cavolo riccio #Kale#, cavolfiore, ravanelli, rucola selvatica). Le crucifere possono essere consumate crude, condite con olio e.v.o., cotte al vapore, o sbollentate in poca acqua per usufruire dei composti attivi (glucosinolati). Altre verdure sono: carote, carciofi, cardo mariano, cetrioli, finocchi, pomodori (la salsa è ricca di licopene), spinaci, bietole. Si dovrebbe iniziare il pasto principale con insalate, verdure, un pinzimonio.

► **Cereali integrali e pseudocereali a pranzo o a cena** possono essere consumati sotto forma di pane e pasta, variandoli durante la settimana alimentare. Privilegiare la pasta integrale o di grano duro che ha basso indice glicemico, il riso basmati integrale, il riso rosso, la quinoa, la pasta al pomodoro, con legumi o ortaggi, o pesce per le caratteristiche nutrizionali.

► **Legumi:** prodotti della soia (fagioli di soia, tofu, tempeh), fagioli nelle numerose varietà, ceci, lenticchie, piselli. Fagiolini e arachidi pur facendo parte dei legumi non hanno le stesse caratteristiche nutrizionali. Fra i legumi la soia è sicuramente

il prodotto principale per il suo contenuto proteico, la composizione di aminoacidi essenziali, la presenza di grassi insaturi (buoni), i fitosteroli in grado di ridurre i livelli di colesterolo, gli isoflavoni genisteina, daidzeina, gliciteina (fitoestrogeni con attività antitumorale). Gli altri legumi devono essere accompagnati, nello stesso pasto o nell'arco della giornata, a cereali integrali (ad es. pasta e fagioli, avena e ceci) per introdurre gli aminoacidi essenziali mancanti. Fra i fagioli gli adzuki rossi hanno ottime caratteristiche nutrizionali e sono più digeribili. Le lenticchie decorticate sono le più adatte ai pazienti in terapia oncologica.

► **Uova:** contengono tutti gli aminoacidi essenziali nelle giuste proporzioni, sono una fonte di minerali e vitamine (vit. B12, A e D). Si possono consumare alla coque, per la maggior digeribilità, o come omelette di soli albumi per evitare il tuorlo ricco di colesterolo che tuttavia incide poco sulla sua concentrazione ematica (che invece incrementa per l'azione dei grassi saturi).

► **Pesce:** pesce azzurro (sgombro, alici, etc.), salmone selvaggio, orata, sogliola sono ricchi dei salutari acidi grassi omega-3 che esercitano attività antinfiammatoria (*Il pesce non produce omega-3 ma li assume dalle alghe marine di cui è ricca l'alimentazione della longeva popolazione di Okinawa dove sono impiegate come insalata*).

► **Carne:** è consigliabile un basso e limitato consumo di carne rossa e lavorata.

.. **Carne bianca** (petto di pollo, tacchino): consumo 2 volte a settimana;

.. **Carne rossa** (arista di maiale, carne di manzo magra): consumo saltuario;

.. **Carne lavorata** (prosciutto crudo, bresaola): consumo non superiore a 50 g a settimana per l'alto contenuto di grassi saturi, sale e conservanti.

► **Formaggi:** è consigliabile un limitato consumo di formaggi magri.

... **Formaggi magri** molli (meno del 25% di acidi grassi) quali caprino, robiola, mozzarella di mucca, etc. o **ricotta** (ricca fonte di proteine e calcio) possono essere consumati una volta alla settimana;

... **Formaggi stagionati** possono essere consumati saltuariamente come pietanza in quanto ricchi di acidi grassi saturi. Parmigiano reggiano o grana padano possono essere aggiunti in piccole dosi (1 cucchiaino) ai primi piatti. Nei pazienti oncologici evitare latte e formaggi di origine animale.

► **Condimenti: Olio e.v.o.** è il principale componente della dieta mediterranea da consumare nella misura di 4 cucchiaini al giorno per le sue peculiarità.

Aglio, Cipolla rossa di Tropea, Capperi sono condimenti importanti della dieta mediterranea per l'apporto di composti attivi quali l'allicina (aglio, cipolla) e quercetina (capperi, cipolla rossa).

► **Aromi e spezie** con attività antinfiammatoria possono essere aggiunti ai pasti principali al posto del sale. La **miscela di Oh**, composta da polvere di spezie (cannella, capsico, coriandolo, cumino, Curcuma longa, pepe nero, zenzero) e piante aromatiche (alloro, basilico, origano, rosmarino, timo, prezzemolo), può essere aggiunta ai pasti principali alla dose di 6 g.

► **Bevande: Acqua** (almeno 8 bicchieri/giorno), **Vino rosso** (1 bicchiere/giorno).

ADESIONE ALLA DIETA MEDITERRANEA ED ANTINFIAMMATORIA

L'adesione alla MeD può essere valutata somministrando appositi questionari. Operando alcuni adattamenti i questionari possono essere utilizzati anche per la correzione del regime alimentare dei soggetti che vengono sottoposti ad una visita di prevenzione oncologica, soprattutto se risulta un eccessivo consumo di alimenti ricchi di carboidrati raffinati e zuccheri, proteine animali, acidi grassi saturi, omega-6 in eccesso, grassi idrogenati. Il regime alimentare diventerà salutare adottando la MeD che ha un alto contenuto di cibi integrali, alimenti vegetali, fibre dietetiche idrosolubili e insolubili, nutraceutici con attività antiossidante ed antinfiammatoria, vitamine (A, C, E, acido folico o vit. B9), minerali (calcio, magnesio, potassio, zinco, selenio, etc.), fibre dietetiche idrosolubili ed insolubili, nutraceutici con attività antiossidante ed antinfiammatoria. Questo regime dietetico è un vero "*Puzzle di interazioni molecolari*" essendo costituito da una molteplicità di elementi che interagiscono con le cellule dell'organismo, inducono modificazioni epigenetiche e si comportano come una "vera medicina". Torna a proposito il detto di Ippocrate di Kos (466 a.C. - 377 a.C.): "*Il cibo sia la tua medicina e la medicina il tuo cibo*". Tuttavia non sono solo e soltanto pochi cibi ad esercitare gli effetti benefici, anche se arricchiti con specifici integratori, ma è il regime dietetico nel suo insieme, un idoneo stile di vita, l'attività fisica giornaliera. Un ulteriore vantaggio si può ottenere attuando restrizione calorica e riducendo la frequenza di pasti molto abbondanti (*Zhao et al., 2023*) o ricorrendo ad una dieta mima-digiuno (*Vernieri et al., 2022*), o al digiuno intermittente: ad esempio il "digiuno 5:2" che prevede il consumo di un unico pasto di 500-600 kcal per due giorni a settimana seguito da una dieta normocalorica ma salutare per i restanti 5 giorni. Oppure concentrando i pasti in un numero ridotto di ore (6-8 ore) e rimanendo digiuni per un tempo più lungo (18-16 ore). Le cellule, quando si trovano nella condizione di digiuno, innescano una commutazione metabolica, consumano le riserve energetiche (carboidrati e lipidi) e migliorano i processi di riparazione e di autofagia. Il digiuno ed alcuni polifenoli (curcumina, resveratrolo, EGCG, genisteina, indolo-3-carbinolo, quercetina) attivano i geni della longevità (Sirtuine) ed il segnale AMPK regolatore del metabolismo

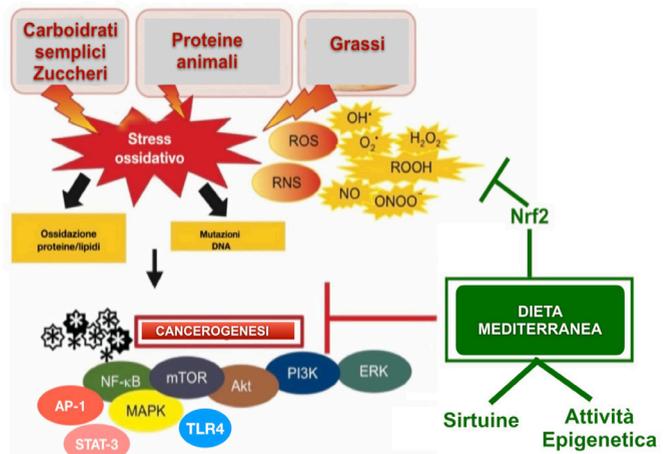
energetico ed inibitore del segnale PI3/Akt/mTOR e delle ciclossigenasi COX-2.

"Dieta Mediterranea" un "Puzzle di interazioni molecolari"

- La dieta mediterranea ha molteplici composti attivi che esercitano effetti salutari:
- modulano numerosi fattori di trascrizione (NF- κ B, AP1, STAT3) e vie di segnale quali PI3/Akt/mTOR;
 - inibiscono fattori di crescita, enzimi (ciclossigenasi COX-2, NOX, etc.), prostaglandine PGE-2;
 - attivano enzimi deacetilanti (Sirtuine);
 - interagiscono con recettori ormonali: AR, ER, PR;
 - attivano il fattore di trascrizione Nrf2 del sistema antiossidante;
 - stimolano, a livello intestinale, la produzione di acidi grassi saturi a catena corta (SCFA) quali il butirrato che ha attività antinfiammatoria;
 - inibiscono il recettore Toll-Like Receptor-4 (TLR-4) espresso sulle cellule epiteliali della prostata, normali e maligne;
 - manifestano attività epigenetica;
 - favoriscono l'attività dell'enzima telomerasi.

Dieta Mediterranea e Cancerogenesi prostatica

I regimi dietetici altamente calorici, ad elevato contenuto in carboidrati semplici, zuccheri, proteine animali, acidi grassi saturi, eccesso di omega-6, grassi idrogenati, causano stress ossidativo che può indurre mutazioni del DNA e favorire la cancerogenesi.



(da: Tan e Norhaizan, 2021 modificata)

LEGENDA

- AKT o Protein-chinasi-B (PKB)**: proteina citosolica che svolge un ruolo chiave nella via di segnale PI3K/Akt.
- AMPK** (*Adenosine Monophosphate activated Protein Kinase*): è un regolatore del metabolismo energetico cellulare. Inibisce il segnale PI3K/AKT/mTOR e le ciclossigenasi COX-2.
- AP-1** (*Activator Protein-1*): fattore di trascrizione che regola la differenziazione, proliferazione ed apoptosi in risposta a numerosi stimoli (citochine, fattori di crescita, infezioni).
- Ciclossigenasi COX-2**: enzimi costitutivi e inducibili responsabili della biosintesi di prostanoidei coinvolti nell'infiammazione. Sono sovraregolate in molte neoplasie e rappresentano il bersaglio dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).
- ERK** (*Extracellular Regulated Kinases*): è una MAP chinasi che ha un ruolo nella migrazione ed invasione cellulare.
- IGF-1** (*Insulin like Growth Factor-1*): fattore di crescita insulinosimile.
- INOS** (*Inducible Nitric Oxide Synthase*): enzimi inducibili espressi in cellule dell'immunità innata (macrofagi) se stimolate da citochine infiammatorie e da lipopolisaccaridi. Generano il radicale libero ossido nitrico (NO).
- Lipossigenasi (LOX)**: enzimi in grado di perossidare i lipidi. 5-LOX è l'enzima chiave nell'ossidazione dell'acido arachidonico e nella sintesi dei leucotrieni (potenti mediatori flogistici).
- MAPK** (*Mitogen Activated Protein Kinase*): famiglia di chinasi che regolano la proliferazione, la differenziazione cellulare e la funzione immunitaria.
- mTOR** (*mammalian Target of Rapamycin*): chinasi citoplasmatica che regola la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza cellulare. È iperespresso nei tumori.
- NF-κB** (*Nuclear Factor - kappa B*): fattore di trascrizione regolatore della risposta immunitaria, dell'infiammazione e proliferazione cellulare. Una volta attivato dà luogo alla trascrizione di citochine, chemochine, molecole di adesione, ciclossigenasi COX-2, etc.
- NOX** (*NADPH oxidase*): enzimi transmembrana in grado di generare specie reattive dell'ossigeno (ROS).
- Nrf2** (*Nuclear factor erythroid-2*): fattore di trascrizione regolatore centrale del sistema di difesa antiossidante.
- PI3** chinasi (*Phosphatidylinositol-3 kinase*): hanno un ruolo nella trasduzione dei segnali.
- PI3/Akt/mTOR**: via di segnale implicata nei meccanismi della longevità e nella tumorigenesi. È regolata dalla proteina GRP78 (*Glucose-Regulated-Protein 78*) che è attivata da glucosio ematico, acidi grassi, insulina, fattori di crescita, citochine. Regola la crescita, la proliferazione, la motilità, la sopravvivenza cellulare. È iperespressa nei tumori ed è associata a chemio e radioresistenza. È inibita dagli enzimi Sirtuine e da AMPK.
- PGE2** (*prostaglandine*): eicosanoidi infiammatori derivanti dal metabolismo dell'acido arachidonico per azione delle ciclossigenasi COX-2.
- Recettori ormonali**: AR (androgeni), ER (estrogeni), PR (progestinici).
- ROS e RNS**: radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS).
- SCFA** (*Short Chain Fatty Acids*): acidi grassi saturi a catena corta.
- Sirtuine**: enzimi deacetilanti regolatori del metabolismo e dell'attività energetica cellulare in condizioni di ridotto apporto calorico. Inibiscono il segnale PI3K/Akt/mTOR. Sono attivate dal digiuno e da numerosi polifenoli dietetici.
- STAT3** (*Signal Transducer Activator Transcription*): regolatore della trascrizione che svolge un ruolo nella crescita, differenziazione e sopravvivenza cellulare. Può essere un promotore od un soppressore tumorale. Iperattivazione dell'asse IL6/STAT3 è frequente in cellule di CaP (*Tolomeo e Cascio, 2021*).
- Telomerasi**: è un enzima in grado di aggiungere sequenze ripetitive di DNA non codificante nelle regioni dei telomeri (parti terminali dei cromosomi) permettendo loro di riallungarsi posponendo la data della morte cellulare.
- TLR-4** (*Toll-Like Receptor-4*): recettore le cui vie di segnalazione mediano le risposte dell'immunità innata nell'ospite contro agenti patogeni. La sua espressione è presente sulle cellule epiteliali della prostata e risulta aumentata nei tessuti prostatici neoplastici potendo partecipare alla cancerogenesi ed alla progressione tumorale. Gli isotiocianati inibiscono TLR-4 (*OU et al., 2018*).
- Wnt/beta-catenina**: vie di segnale regolatrice delle funzioni collegate all' iniziazione e progressione tumorale.

Questionario di "Adesione alla Dieta Mediterranea"

Alimenti che vengono consumati con regolarità

Cereali integrali (pane, pasta, cereali da colazione)	< 1 porzione/giorno	1-1,5 porzioni/giorno	>1,5 porzioni/giorno
punti	0	1	2
Legumi	< 1 porzione/sett.	1-2 porzioni/sett.	> 2 porzioni/sett.
punti	0	1	2
Verdure di stagione (cotte e crude)	< 1 porzione/giorno	1-2 porzioni/giorno	>2 porzioni/giorno
punti	0	1	2
Frutta fresca	< 1 porzione/giorno	1-2 porzioni/giorno	>2 porzioni/giorno
punti	0	1	2
Latte e Latticini	< 1 porzione/giorno	1 porzione/giorno	>1 porzione/giorno
punti	2	1	0
Pesce e prodotti a base di pesce	< 1 porzione/sett.	1-2,5 porzioni/sett.	>2,5 porzioni/sett.
punti	0	1	2
Carne e prodotti a base di proteine animali	< 1 porzione/sett.	1-2 porzioni/sett.	>2 porzioni/sett.
punti	2	1	0
Olio e.v.o. (per condire e cucinare)	Consumo occasionale	Consumo regolare (4 cucchiaini/giorno)	Consumo frequente (> 4 cucchiaini/giorno)
punti	0	2	1

Legenda

-Cereali: Avena, Farro, Frumento, Mais, Miglio, Orzo, Riso, Segale, Sorgo, Teff

-Pseudocereali: Quinoa, Amaranto, Grano saraceno

-Legumi: Fagioli nelle numerose varietà, Ceci, Lenticchie, Piselli, Soia e suoi derivati

Adesione alla Dieta mediterranea: punteggio totale

- Bassa adesione: da 0 a 9
- Valori intermedi: > 9 fino a 11
- Alta adesione: > 11 fino a 16

(da Ruggeri et al., 2022 - modificata)

DIETA MEDITERRANEA ANTINFIAMMATORIA: MODELLO NUTRIZIONALE

Il regime alimentare si basa sul consumo di pasti frugali, non abbondanti, moderatamente ipocalorici.

NUMERO DI PORZIONI DA CONSUMARE NEI GIORNI DELLA SETTIMANA

ALIMENTI	LUN	MAR	MER	GIO	VEN	SAB	DOM
Pane 50 g	2	2	2	2	2	2	2
Cereali da colazione 50 g	1	1	1	1	1	1	1
Semi di lino bio macinati (2 cucchiaini da minestra) in yogurt bianco	1	1	1	1	1	1	1
Latte scremato o Bevande vegetali 125 ml (Soia, Avena, Mandorle)	1/2 - 1	1/2 - 1	1/2 - 1	1/2 - 1	1/2 - 1	1/2 - 1	1/2 - 1
Yogurt bianco o Kefir (125 ml)	1	1	1	1	1	1	1
Marmellata (mirtillo, arancia amara, etc.) 1-2 cucchiaini	1	1	1	1	1	1	1
Frutta a guscio Noci 5 - Mandorle 30 g	1	1	1	1	1	1	1
Frutta di stagione 150 g	2	2	2	2	2	2	2
Verdure di stagione cotte (150 g) o crude (50 g)	2	2	2	2	2	2	2
Pasta integrale o di grano duro o altri cereali in chicchi 60-70 g	1	1	1	1	1	1	1
Carne bianca (pollo, tacchino) 120 g		1					1
Carne lavorata (prosciutto crudo, bresaola) 50 g				1			
Pesce di piccolo taglio 150 g	1				1		
Uova biologiche (Cod. 0)			1		1		
Formaggi freschi magri 100 g							1
Formaggi stagionati 10 g come condimento	1	1	1	1	1	1	1
Legumi freschi o surgelati (150 g) secchi (50 g)			1			1	
Vino rosso 1 bicchiere	1	1	1	1	1	1	1
Olio e.v.o. 4 cucchiaini	1	1	1	1	1	1	1

REGIME DIETETICO : ALCUNI ALIMENTI SALUTARI



Pane integrale



Latte di soia



**Yogurt o Kefir
Cereali da colazione**



**Pasta integrale
o di grano duro**



**Riso basmati integrale
Tricina**



**Riso rosso/nero integrale
Antocianine**



**Quinoa bianca e rossa
Pseudocereale, senza glutine
ricca di proteine**



Salsa di pomodoro



**Fagioli azuki
Pro-antocianidine
Acidi grassi insaturi**



mix di Fagioli



Lenticchie



Ceci



**Fagioli di Soia
Genisteina, Daidzeina
Gliciteina**



**Tofu
Genisteina, Daidzeina
Gliciteina**



**Tempeh
Isoflavoni, Fitosteroli,
vitamine, grassi insaturi,
fibre**



**Rucola selvatica
Isotiocianato Erucina**



**Broccoli
Sulforafano
Indolo-3-carbinolo**



**Cavolo riccio - Kale
Glucosinolati, Quercetina
Antocianine
(varietà viola-rosso)**



Cavoletti di Bruxelles
Glucosinolati



Cavolo viola
Antocianine



Cardioli
Inulina, Cinarina
Acido clorogenico



Finocchio
Anetolo



Carote
Carotenoidi



Cardo mariano
Silibinin



Pesce azzurro
Omega-3



Salmon selvaggio
Omega-3



Uovo bio
alla coque



Formaggio caprino



Limoni
Vitamina C (scorza e succo)
Limonene (scorza)



Arancia rossa
Antocianine



Mele annurca
Quercetina



Frutti di bosco
Antocianine



Uva nera
Acidi fenolici
Resveratrolo



Ciliegie nere
Antocianine



Avocado
Acido oleico - vitamina E
Inulina



Melagrana
Acido ellagico



Kiwi
Vitamina C



Noci
Omega-3



Mandorle
Vitamina E



Semi di lino
Omega-3, Lignani
Ac. ferulico - Fibre



Semi di Chia
Omega-3, Selenio
- Quercetina



Semi di zucca
Omega-3, zinco, fitosteroli



Olio e.v.o.
Acido oleico - vit. E
Idrossitirosolo, oleocantale
Oleuropeina



Aglio
Allicina



Cipolla rossa di Tropea
Quercetina, Allicina



Curcuma longa
Curcuminoidi



Zenzero (Ginger)
Gingeroli



Peperoncino
Capsaicina



Tè verde
Catechine
Epigallo-catechina-gallato



Cioccolato fondente
Epicatechina



Caffè
Acido caffeico
Flavonoidi

Avvertenza

Nei malati oncologici occorre prudenza nel consumo di latte e latticini per la presenza di fattori di crescita ma anche nel consumo di pomodori, melanzane, peperoni perchè ricchi di poliammine indispensabili alla proliferazione cellulare (Berrino, 2018).

AROMASPICE: Miscela di Oh (2020)

È una miscela di aromi e spezie (Tabella) da somministrare ai pasti principali nella misura di 6 g a pasto in sostituzione del sale. È utile nelle malattie metaboliche per la sua attività antiossidante e antinfiammatoria.

Aromaspice: Miscela di aromi e spezie (Oh E. et al., 2020)



Aromaspice: singoli componenti per una dose di 6g

Curcuma radice, polvere	1,18	Cumino semi, polvere	0,45
Zenzero rizoma polvere	0,85	Capsico polvere	0,45
Cannella polvere	0,75	Rosmarino E.S.	0,35
Origano foglie, polvere	0,63	Pepe nero E.S. 95% piperina	0,005
Basilico E.S.	0,45	Alloro E.S.	0,23
Coriandolo semi, polvere	0,45	Timo volgare E.S.	0,23

Posologia: 6 g circa della miscela ai pasti principali in sostituzione del sale

CURCUMIN C3 complex®

- La somministrazione di **Curcumin C3 complex®** (estratto da Curcuma longa) può essere impiegata, a basse dosi, anche in associazione al tè verde ed altre sostanze attive in presenza di malattie metaboliche, cronico-degenerative ed osteoarticolari della terza età.
Nel carcinoma prostatico manifesto la curcumina può essere somministrata alle dosi consigliate dal Prof. B.B. Aggarwal ed in associazione a bicalutamide ed a chemioterapici antitumorali. Il composto può essere utile anche nei CaP metastatici resistenti a deprivazione androgenica;

Curcumin: posologia indicata nei Pazienti con cancro

1a settimana: iniziare con 1g di Curcumina al giorno. In assenza di effetti avversi passare al dosaggio della 2a settimana;

2a settimana: aumentare il dosaggio della Curcumina a 2g/die per una settimana. In assenza di effetti avversi passare al dosaggio della 3a settimana;

3a settimana: raddoppiare il dosaggio passando a 4g/die di curcumina;

4a-8a settimana: raddoppiare il dosaggio a 8g/die e continuare per cinque settimane per andare a regime.

Il composto può essere somministrato in più dosi prima dei pasti e prima di coricarsi.

Prof. B.B. Aggarwal - www.turmericforhealth.com

MISCELA DI THOMAS

- La supplementazione con la **miscela di Thomas et al. (2014) (POMI-T®)** costituita da polvere di Broccoli, Curcuma longa, Tè verde, Melagrana può essere utilizzata per le sue attività antiossidanti ed antinfiammatorie;

Miscela di Thomas et al.® (2014)

Broccoli polvere	150 mg
Melagrana polvere	150 mg
Turmeric (Curcuma longa) polvere	150 mg
Tè verde 5:1 estratto	30 mg

Posologia: 1 cp due volte al dì

MISCELA Zyflamend®

- La miscela può essere utilizzata per le peculiari attività antiossidanti ed antinfiammatorie.

ZYFLAMEND® (estratto di vegetali inibitori COX-2)	
Composizione	
ROSEMARY , Rosmarinus officinalis, (foglia), 100 mg di "supercritical extraction" e 50 mg di estratto contengono il 23% di antiossidanti fenolici (TPA) pari a 34,5 mg.	150 mg
TURMERIC , Curcuma longa, (rizoma), 10 mg di "supercritical extraction" contengono il 45% di turmeroni pari a 4,5 mg e 100 mg di estratto contengono il 7% di Curcumin pari a 7 mg.	110 mg
GINGER , Zingiber officinale, (rizoma), 54 mg di "supercritical extraction" contengono il 30% di composti spinosi pari a 16,2 mg e l'8% di Zingiberene pari a 4,3 mg. 46 mg di estratto post-supercritical etanoloico (PSE) contengono il 3% di composti spinosi pari a 1,4 mg.	100 mg
HOLY BASIL , Ocimum sanctum, (foglia), l'estratto contiene 2% di Acido Ursolico pari a 2 mg.	100 mg
GREEN TEA , Camellia sinensis, (foglia), l'estratto contiene il 45% di polifenoli pari a 45 mg.	100 mg
HU ZHANG , Polygonum cuspidatum, (radice e rizoma), l'estratto contiene l'8% di Resveratrol pari a 6,4 mg.	80 mg
CHINESE GOLDTHREAD , (radice), l'estratto contiene il 6% di Berberina pari a 2,4 mg.	40 mg
BARBERRY , Crespino, (radice), l'estratto contiene il 6% di Berberina pari a 2,4 mg.	40 mg
ORIGANO , Origanum vulgare, (foglia), "supercritical extraction" contiene lo 0,8% TPA pari a 0,32 mg.	40 mg
SCUTELLARIA BAICALENSIS , (radice), estratto 5:1.	20 mg
Posologia consigliata: 1 cp due volte al dì	

SIMVASTATINA E METFORMINA

- **Simvastatina** e **Metformina** sono generalmente somministrate in pazienti con dislipidemia, sindrome metabolica, resistenza insulinica, diabete. (**Metformina** ha dimostrato attività antitumorale nel Carcinoma della prostata. Il suo utilizzo è associato ad un rischio più basso di mortalità nei casi in terapia con antiandrogeni (Wang N.F. et al., 2023)
Simvastatina ha attività antitumorale e presenta azione sinergica con Enzalutamide).

FISETINA

- La supplementazione con **fisetina 500-1000 mg/die** può essere utile in pazienti in terapia con blocco androgenico per incrementare l'attività antitumorale e contrastare gli effetti avversi (alterazione del metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, rischio cardiovascolare) (Di Lorenzo G. et al., 2022).



Bibliografia

- Acquaviva R. et al.** Antiproliferative effect of oleuropein in prostate cell lines. *Int J Oncol*, 2012.
- Aggarwal B.B.** Prostate cancer and curcumin. *Cancer Biol Ther*, 2008.
- AIOM** Linee guida carcinoma della prostata. Ed. 2021.
- Aktas HG, Ayan H.** Oleuropein: a potential inhibitor for prostate cancer cell motility by blocking voltage-gated sodium channels. *Nutr Cancer*, 2021.
- Arora T. et al.** Microbial fermentation of flaxseed fibers (...). *Am J Phys End Met*, 2019.
- Bemis D.L. et al.** Zyflamend®, a unique herbal preparation with nonselective COX inhibitory activity, induces apoptosis of prostate cancer Cells that lack COX-2 expression. *Nutrition and Cancer*, 2005.
- Benelli R. e Gavazzi M.** Il carcinoma della prostata. Ed. Ipsen, 1993.
- Benelli R. e Gavazzi M.** Curcuma e Curcuminoidi. Ed.Partner-Graf, 2017.
- Benelli R. e Capecchi S.** Le spezie per la salute. Ed.Partner-Graf, 2019.
- Benelli R. e Capecchi S.** Carcinoma della prostata e stress ossidativo. Ed. LILT-Prato, 2021.
- Berrino F.** Medicina da mangiare. Ed. Franco Angeli, 2018.
- Boccellino M. et al.** The role of curcumin in prostate cancer cells and derived spheroids. *Cancers*, 2022.
- Brasetti A. et al.** Physical activity decreases the risk of cancer reclassification in patients on active surveillance (...). *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2021.
- Caprara G.** Mediterranean-Type dietary pattern and physical activity: the winning combination to counteract the rising burden of non-communicable Diseases (NCDs). *Nutrients*, 2021.
- Castello A. et al.** Mediterranean dietary pattern is associated with low risk of aggressive prostate cancer (...). *J. Urol*, 2018.
- Chen X. et al.** Coffee consumption and risk of prostate cancer (...). *BMJ O*, 2021.
- Conte R. et al.** Polyphenols nanoencapsulation for therapeutic applications. *Biom Res & Ther*, 2016.
- Coppola S. et al.** The protective role of butyrate against obesity and obesity-related diseases. *Molecules*, 2021.
- Crocetto F. et al.** Kaempferol, myricetin and fisetin in prostate and bladder cancer (...). *Nutrients*, 2021.
- Di Lorenzo G. et al.** Fisetin as an adjuvant treatment in prostate cancer patients receiving androgen-deprivation Therapy. *Future Sci*, 2022.
- Di Maso M. et al.** Adherence to mediterranean diet and mortality after breast cancer. *Nutrients*, 2020.
- Di Maso M. et al.** Adherence to mediterranean diet, physical activity

and survival after prostate cancer diagnosis. *Nutrients*, 2021.

Di Maso M. et al. Adherence to a cholesterol-lowering diet and the risk of prostate cancer. *Food Funct.*, 2022.

Divella R. et al. Anticancer effects of nutraceuticals in the mediterranean diet: an epigenetic diet model. *Cancer Genomics & Proteomics*, 2020.

Fajardo A.M. Oxidative stress and prostate cancer, 2014.

Gabr S.A. et al. Curcumin modulates oxidative stress, fibrosis and apoptosis in drug-resistant cancer cell lines. *Life*, 2022.

Gontero P. et al. A randomized double-blind placebo controlled phase I-II study on clinical and molecular effects of dietary supplements in men with precancerous prostatic lesions. *Chemoprevention or Chemopromotion? Prostate*, 2015.

Grech A. et al. Macronutrient (im)balance drives energy intake in an obesogenic food environment (...). *Obesity*, 2022.

Gregg J.R. et al. Adherence to the mediterranean diet and grade group progression in localized prostate cancer (...). *Cancer*, 2021.

Houghton C.A. et al. Sulforaphane and other nutrigenomic Nrf2 activators (...). *Oxid Med Cell Longev*, 2016.

Hughes S. Analysis suggests CV benefits for some antioxidant supplements. *Medscape*, 2022.

IEO - Banca dati di composizione degli alimenti (BDA).

I numeri del Cancro in Italia 2022. Intermedia Editore, 2022.

Liu V.N. et al. Is a diet higher in plant-based foods associated with a lower risk of prostate cancer progression and recurrence? *ASCO*, 2023.

Jeong S. A. et al. Hesperidin suppresses the proliferation of prostate cancer cells by inducing oxidative stress and disrupting Ca²⁺ homeostasis. *Antioxidants*, 2022.

Karna P. et al. Benefits of whole ginger extract in prostate cancer. *Br J Nutr.*, 2012.

Klein E.A. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA*, 2011.

Kumar N.B. et al. Effects of green tea catechins on prostate cancer chemoprevention (...). *Cancers*, 2022.

Melchini A. et al. Antiproliferative activity of the dietary isothiocyanate Erucin (...) on human prostate cancer cells. *Nutrition and Cancer.*, 2013.

Mondal D. et al. Oxidative stress and redox signaling in CRPC progression: therapeutic potential of clinically tested Nrf2-activators. *Cancer Drug Res*, 2021.

Montenegro J. et al. Molecular mechanisms of coffee on prostate cancer prevention. *Biomed Res Int*, 2022.

Motallebi M. et al. Naringenin: a potential flavonoid phytochemical for cancer therapy. *Life Sci*, 2022.

Oh E.S. et al. Spices in a high-saturated fat, high-carbohydrate meal reduce postprandial proinflammatory cytokine secretion in men with over weight or obesity.(...). *Nutr Immunol*, 2020.

Ou T. et al. The pathologic role of TLR-4 in prostate cancer. *Front Imm*, 2018.

Paluch A.E. et al. Daily steps and all-cause mortality (...). *Lancet Public Health*, 2022.

Ruggeri S. et al. New validated short questionnaire for the evaluation of the adherence of Mediterranean Diet and nutritional sustainability in all adult population groups. *Nutrients*, 2022.

Sharma H. et al. Plant flavone apigenin binds to nucleic acid bases and reduces oxidative DNA damage in prostate epithelial cells. *PLoS One*, 2014.

Shiota M. et al. The development of therapeutics targeting oxidative stress in prostate cancer. *Nihon Rinsho*, 2014.

Shiota M. Oxidative stress and prostate cancer. In: *Cancer: oxidative stress and dietary antioxidants*. Preedy V.R. e Patel V.B., Elsevier, 2021.

Shukla S. et al. Oxidative stress and antioxidant status in high risk prostate cancer subjects. *Diagnostics*, 2020.

Siltari A. et al. Role of lipids and lipid metabolism in prostate cancer (...). *Cancers*, 2022.

Slika H. et al. Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms. *Biom & Pharm*, 2021.

Sofi F. et al. Mediterranean diet and health status (...). *Publ Healt Nutr*, 2013.

Strabauskiene J. et al. Naringin and naringenin: their mechanisms of action and the potential anticancer activities. *Biomedicines*, 2022.

Tan BL e Norhaizan M.E. Oxidative stress, diet and prostate cancer. *World J. Men's health* , 2021.

Tarapore R.S. et al. Modulation of Wnt/b-catenin signaling pathway by bioactive food components. *Carcinogenesis*, 2012.

Thomas R. et al. A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer (...). *Prost Cancer Prost Dis*, 2014.

Tolomeo M. e Cascio A. The multifaced role of STAT3 in cancer and its implication for anticancer therapy. *Int J Mol Sci*, 2021.

Vernieri C. et al. Fasting-Mimicking diet is safe and reshapes metabolism and antitumor immunity in patients with cancer. *Cancer Discov*, 2022.

Wang N.F. et al. Systematic review of antitumor efficacy and mechanism of metformin activity in prostate cancer models. *BJUI Compass*, 2023.

Zhao D. Association of eating and sleeping intervals with weight change over time (...). *J Am Heart Ass*, 2023.

Zuniga K.B. et al. Diet and lifestyle considerations for patients with prostate cancer. *Urol Oncol*, 2020.



“IL REGIME DIETETICO PERSONALIZZATO NELLA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA”

a cura di:

Dr. Roberto Benelli M.D.

Presidente LILT - sede di Prato

p. Direttore UO Urologia - Prato

Dott.ssa Stefania Capecchi

Biologa nutrizionista

LILT - sede di Prato

con la collaborazione di:

Dott.ssa Erika Oriolo

Farmacista - Farmacia Balducci Calenzano (Fi)

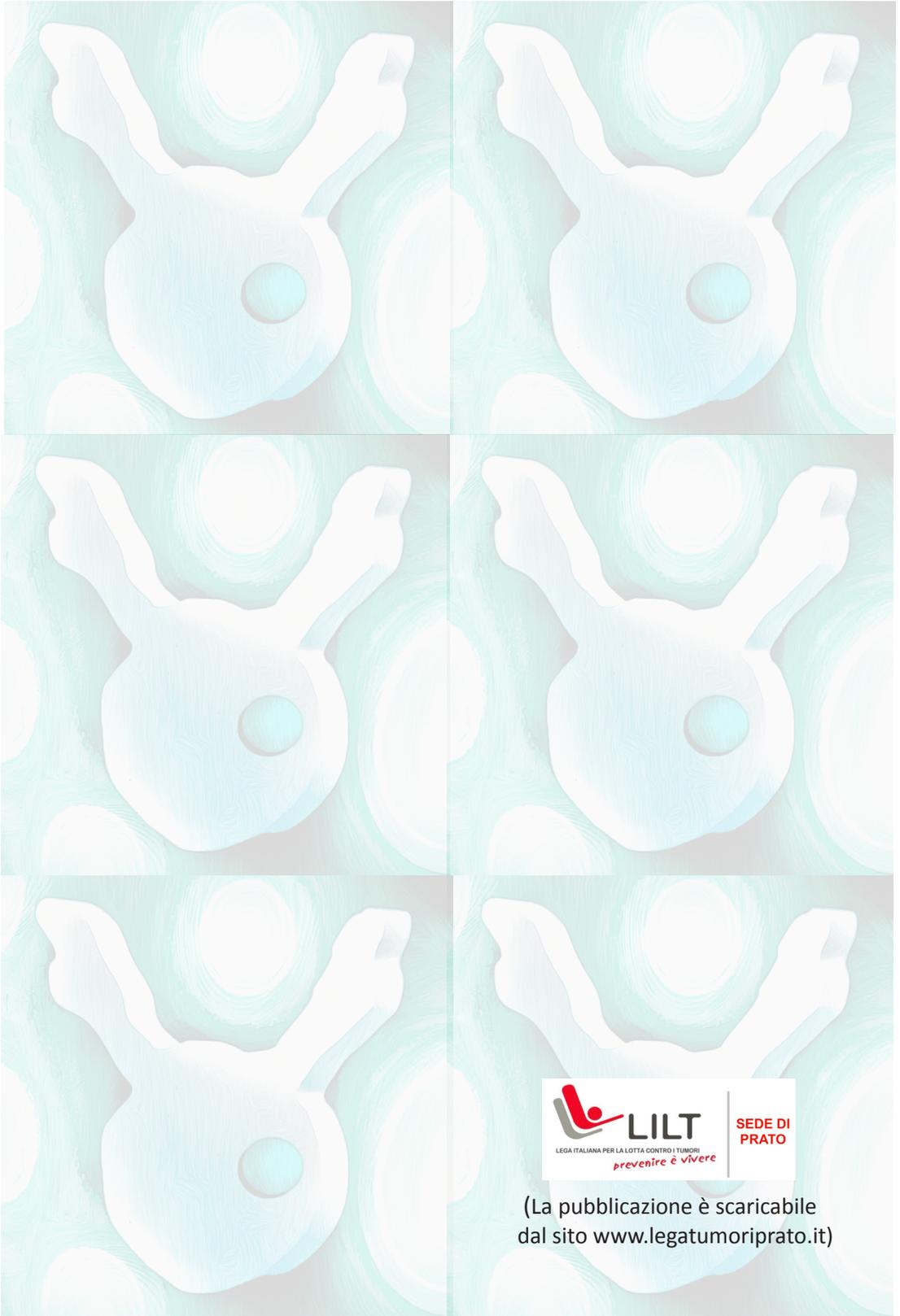
Dott.ssa Elena Cecchi

Biologa

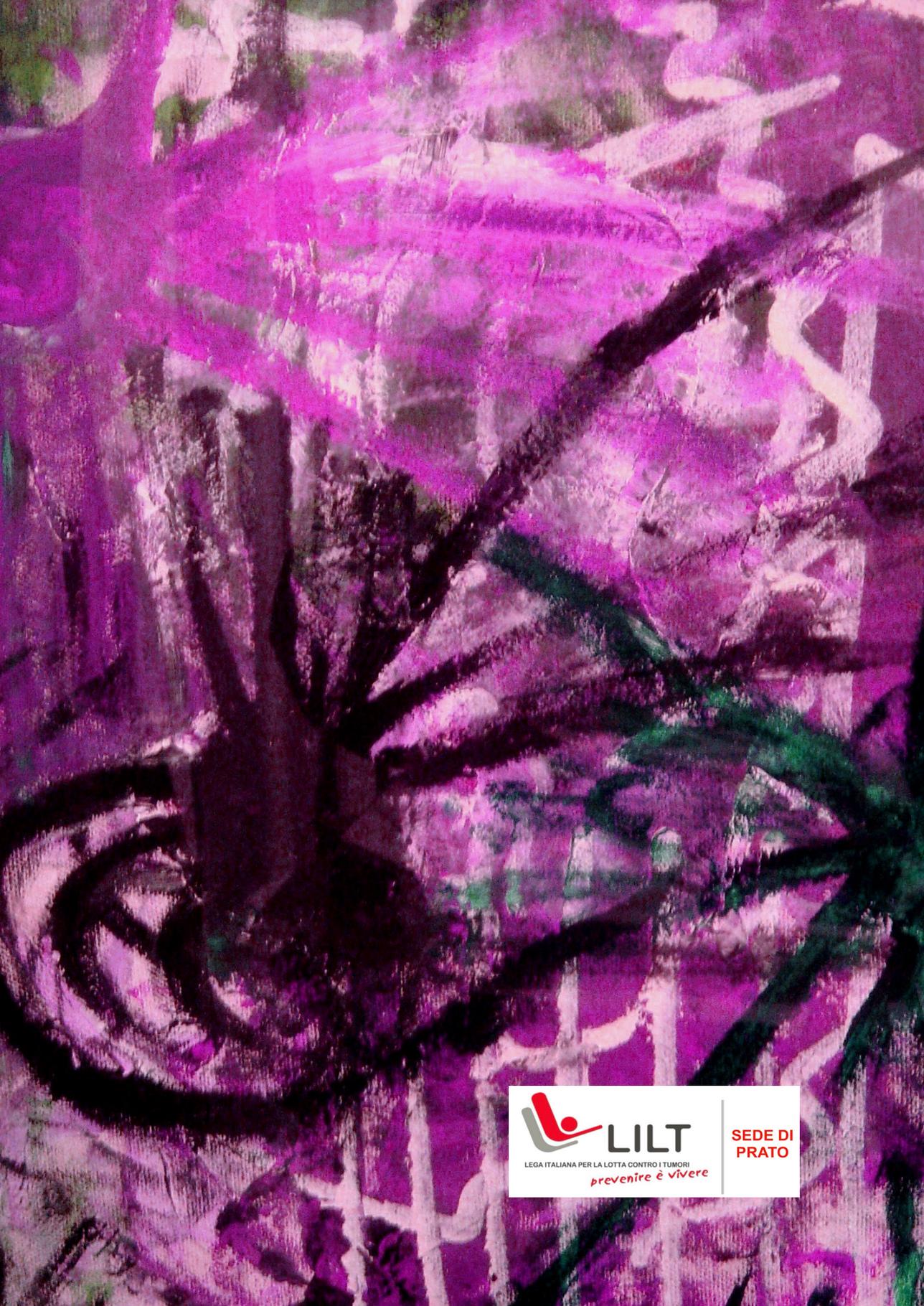
Costanza Fatighenti e Benedetta Marchesini

Infermiere LILT - sede di Prato

Si ringraziano: Chiara Pastorini, Martina Gianassi, Martina Antenucci, Federica Vannuccini, Daniela Cosci della LILT sede di Prato.



(La pubblicazione è scaricabile
dal sito www.legatumoriprato.it)



LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
prevenire è vivere

SEDE DI
PRATO