

Perfil lipídico, obesidad y cáncer de próstata

Lipoproteic profile, obesity and prostate cancer

Dres. Halina Grosman¹;
Gabriela Berg¹;
Viviana Mesch¹;
Carlos H. Scorticati²;
Miguel A. López²;
Bibiana Fabre¹;
María Florencia Fulco²;
Osvaldo Mazza².

Introducción: El cáncer de próstata (CaP) es la tercera causa de muerte oncológica en el varón. En el paciente obeso hay múltiples alteraciones hormonales que se podrían relacionar con el aumento de la incidencia del CaP.

Objetivo: Estudiar la relación entre el perfil lipoproteico y la obesidad y su relación como factores asociados con el CaP.

Materiales y Métodos: Se seleccionaron 150 pacientes de entre 50 y 65 años: 50 con CaP, 50 con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y 50 sin patología prostática. Se les realizó un dosaje de Antígeno Prostático Específico total (PSAt) y Examen Digital Rectal (EDR).

Resultados: Los pacientes con CaP presentaron valores de PSAt mayores que las otras dos poblaciones. No hubo diferencias en el Índice de Masa Corporal (IMC) entre los tres grupos. Los pacientes con CaP presentaron valores disminuidos de Colesterol-HDL y una relación Triglicéridos/Colesterol-HDL más alta. Los pacientes con HPB presentaron menores valores de Colesterol-total con respecto a los controles, sin diferencias con respecto a los pacientes con CaP. Se encontraron correlaciones inversas significativas entre el PSAt y el Colesterol-total y el Colesterol-HDL.

Conclusiones: El descenso de colesterol-total en los pacientes con CaP se atribuiría al descenso de colesterol-HDL, con el consiguiente aumento de la relación triglicéridos/col-HDL, la cual sería un marcador de insulino-resistencia.

PALABRAS CLAVE: Perfil lipoproteico; Cáncer de próstata; Obesidad; Insulinorresistencia

Introduction: Prostate Cancer (PCa) is the third cause of oncologic death in men. In obese patients there are multiple hormonal alterations that may be related to the increase of PCa incidence.

Purpose: To evaluate the relation between the lipoproteic profile and obesity and its relation as factors associated to PCa.

Material and Methods: 150 patients between 50 and 65 years were included: 50 with PCa, 50 with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and 50 with no prostatic pathology. Total prostate specific antigen (tPSA) dosage and digital rectal exam (DRE) were performed.

Results: Patients with PCa showed higher values of tPSA than the other two populations. There were no differences in the Body Mass Index (BMI) of the three groups. Patients with PCa showed low values of HDL Cholesterol and a higher relation of Triglycerides/HDL Cholesterol. Patients with BPH showed lower values of total Cholesterol with respect to controls, showing no difference with PCa patients. Significant inverse correlation between tPSA and total Cholesterol and HDL Cholesterol were found.

Conclusion: Decrease of total cholesterol in patients with PCa may be attributed to decrease of HDL cholesterol, with the consequent increase of the relation Triglycerides/HDL cholesterol, which would be a marker of insulin resistance.

KEY WORDS: Lipoproteic profile; Prostate Cancer; Obesity; Insulin resistance

¹ Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

² División Urología, Hospital de Clínicas "José de San Martín". Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Halina Grosman
e-mail: halirusko@yahoo.com
Teléfono: 5950-8652 o 4807-0436
Dirección: Avenida Córdoba 2351 1º piso sección C.

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Próstata (CaP) es el segundo tumor de mayor prevalencia entre los varones occidentales mayores de 50 años, precediéndole el cáncer de piel. Asimismo, es también la tercera causa de muerte oncológica en el varón luego del cáncer de pulmón y de colon¹, dejando el segundo lugar que ocupaba a fines del siglo XX gracias al uso difundido del Antígeno Prostático Específico (PSA) como herramienta de *screening*, y a los tratamientos más efectivos en los tumores localizados.

Se estima que un mayor conocimiento sobre los factores que podrían facilitar su aparición haría reducir aún más el riesgo de progresión y muerte. La obesidad sería una de las variables gravitantes en la aparición del CaP, conociéndose ya desde los años sesenta la relación entre mortalidad y cáncer en general². Una relación directa con la obesidad la constituyen factores exógenos como la dieta, y endógenos como el metabolismo lipídico. Existe literatura médica que correlaciona el consumo de grasa de origen animal con el CaP. Las grasas ricas en ácido araquidónico también tendrían intervención en la proliferación de los tumores de próstata³. Los estudios con casos control, en cambio, no muestran evidencia contundente. Esto podría deberse a las diferentes características de la población estudiada, y su relación genética y metabólica con los lípidos en cuanto al Índice de Masa Corporal (IMC) y el perfil lipoproteico.

En el paciente obeso hay múltiples alteraciones hormonales que se podrían relacionar con el aumento de la incidencia del CaP, aún gravitando en un mayor riesgo de cáncer de alto grado aquellos con mayor IMC³.

El objetivo de este trabajo consiste en estudiar la relación entre el perfil lipoproteico, la obesidad y su relación como factores asociados con el CaP.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron pacientes con CaP, Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y varones sin ninguna patología prostática, estudiados en los últimos tres años en el Servicio de Urología del Hospital de Clínicas "José de San Martín".

A todos los pacientes se les realizó un dosaje de Antígeno Prostático Específico total (PSAt) y Examen Digital Rectal (EDR). Cada paciente debía completar un cuestionario que incluía, entre otros ítems, peso, altura, antecedentes de patologías cardiovasculares, endócrinas, y otras.

Para la toma de la muestra sanguínea los pacientes debieron concurrir con un mínimo de 12 horas de ayuno. A cada paciente se le extrajo 10 ml de sangre

venosa en tubos con acelerador de la coagulación con aguja 21G x 1". La sangre fue centrifugada a 1600 rpm durante 15 minutos. Los sueros, así separados, fueron fraccionados en tubos Eppendorf rotulados y guardados a -70° C hasta su procesamiento.

Se determinó PSAt por enzimo-inmuno-ensayo de micro-partículas (MEIA), según indicaciones del proveedor (Abbott Laboratories, Chicago, USA). El Coeficiente de Variación (CV) intra y entre-ensayos fue del 3,20 y 4,31% respectivamente. Colesterol (Col) total y triglicéridos (TG) se dosaron por métodos enzimáticos colorimétricos comerciales (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) en un autoanalizador Hitachi 917. Los (CV) intra y entre-ensayos fueron 1,1% y 2,2% respectivamente para colesterol y 1,3 y 2,4% respectivamente para triglicéridos.

Col-HDL y Col-LDL se determinaron por precipitación selectiva^{4,5}. Se calcularon los índices Col-total/Col-HDL como indicador de riesgo cardiovascular y Triglicéridos/Col-HDL como marcador secundario de insulino-resistencia⁶.

CONTROL DE CALIDAD

Los laboratorios involucrados en este proyecto tienen implementado Control de Calidad Interno (controles CEFAS Roche y pools propios) para asegurar la reproductibilidad de sus resultados. El Departamento de Bioquímica Clínica está inscripto en los Programas de Control de Calidad Externo RIQAS (con trazabilidad al *Center for Disease Control and Prevention*) y Buenos Aires (CEMIC), para asegurar la exactitud de sus resultados. El Departamento de Bioquímica Clínica está acreditado por la Fundación Bioquímica Argentina.

CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Criterios de inclusión: Varones con PSAt menor de 10,00ng/ml y/o EDR sospechoso de cáncer, con edades comprendidas entre 50 y 65 años.

Criterios de exclusión: Varones con valores de PSAt mayor o igual a 10,00 ng/ml y mayores de 65 años.

Reparos éticos: Todos los varones participantes consintieron y fueron debidamente instruidos acerca de sus derechos como pacientes, así como acerca de la confidencialidad de los datos.

A aquellos pacientes que presentaban un EDR sospechoso (definido por la detección de irregularidad de bordes y/o aumentos sectoriales de la consistencia de la próstata, y/o la presencia de nódulos de consistencia aumentada o pétrea), y/o un dosaje de PSAt mayor o

igual a 2,50 ng/ml se les ofreció realizar una biopsia prostática transrectal ecoguiada (Figura 1). Se citó a los pacientes a la consulta con un médico urólogo que les informó el resultado de los estudios realizados en la primera etapa y la necesidad de realizar una ecografía transrectal con biopsia ecodirigida, así como el estudio anátomo-patológico de las muestras. A continuación se les explicó en qué consistía el procedimiento, y se los interrogó sobre sus antecedentes (discrasias sanguíneas, alergias medicamentosas, valvulopatías, tratamiento anticoagulante, etc.) en el caso de que requiriesen una preparación especial. Se les indicó la preparación vigente en el protocolo de la sección: enema evacuante 12 horas antes y antibioticoterapia con ciprofloxacina 500 mg dos horas antes del procedimiento.

La aparatología utilizada fue la siguiente:

1. Ecógrafo EUB 420 Hitachi®, con un transductor end fire EUP V33W de 6,5 Mhz.
2. Pistolas automáticas marca Histo® DANA 2.2

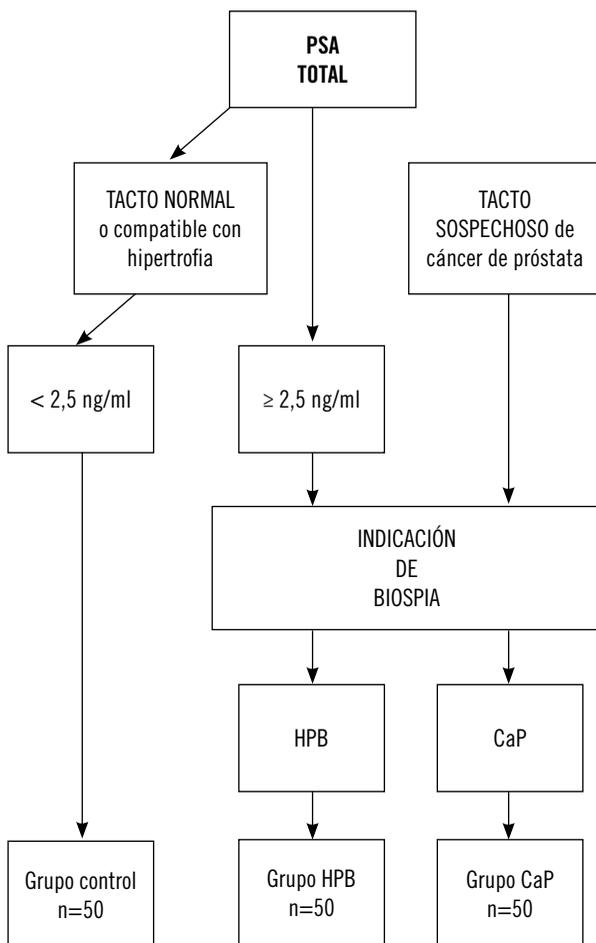


Figura 1. Algoritmo diagnóstico utilizado en el presente estudio.

3. Aguja de punción biopsia prostática marca Biocore II® 441825 18 G 25cm.

Todos los pacientes fueron asesorados sobre los beneficios y eventuales complicaciones de la biopsia prostática, y luego firmaron un consentimiento informado. Las biopsias fueron realizadas por vía ecográfica transrectal en todos los pacientes.

Cuando el paciente concurre a la cita fue recibido por un médico especialista, quien evaluó el cumplimiento de los pasos previos de preparación. Se realizó en todos los pacientes la infiltración de los pedículos neurovasculares prostáticos con 2 ml de lidocaína al 2% sin epinefrina, y posteriormente fueron evaluadas las distintas zonas prostáticas descritas por Mc Neal. Se evaluó la presencia de áreas hipoeogénicas sospechosas y posteriormente se prosiguió con la biopsia ecoguiada según el protocolo de trabajo de la sección ecografía intervencionista. Las biopsias randomizadas siempre fueron de 10 tomas. Los resultados de la anatomía patológica fueron informados de acuerdo con el score de Gleason:

Score de Gleason	2+3	3+3	3+4	4+3	4+4
N=50 (100%)	1 (2%)	34 (68%)	10 (20%)	4 (8%)	1 (2%)

Una vez terminada la punción se dieron al paciente las indicaciones correspondientes ante posibles complicaciones.

De los varones que se presentaron al Servicio de Urología, se seleccionaron tres grupos de pacientes: El primer grupo presentaba dosajes de PSA menor de 2,50 ng/ml y EDR normal. De este grupo, se seleccionaron 50 varones en forma consecutiva para conformar el grupo control. El segundo grupo, con valores de PSA entre 2,50 y 10,00 ng/ml, en los cuales se comprobó Adenocarcinoma de Próstata mediante biopsia, aportó 50 pacientes seleccionados en forma consecutiva para el grupo denominado CaP. De los pacientes biopsiados que demostraron tener Hiperplasia Prostática Benigna, se seleccionaron 50 pacientes que conformaron el tercer grupo: el de HPB.

De cada participante se obtuvieron los siguientes datos: edad, PSA, peso y talla para calcular el IMC y el resultado de la anatomía patológica. Para el cálculo del IMC se utilizó la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso (en kilogramos)} / \text{talla (en metros}^2\text{)}.$$

Se clasificó a los pacientes de acuerdo con su IMC (según la clasificación de la WHO)

Peso normal: IMC entre 20,00 y 24,99 kg/m²

Sobrepeso: IMC entre 25,00 y 29,99 kg/m²

Obesos: IMC ≥ 30,00 kg/m²

Análisis estadístico: Los resultados se expresaron como media ± error estándar. Las correlaciones se calcularon utilizando el test de Spearman. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante análisis de varianza: ANOVA de una vía de medidas repetidas. La evaluación posterior de las diferencias se realizó mediante test de Tukey. Las diferencias fueron consideradas significativas con p<0,05.

RESULTADOS

Como puede observarse en la Tabla 1, los pacientes con CaP presentaron valores de PSA_t mayores que los controles y que los pacientes con HPB, como era de esperarse. Por otra parte, no hubo diferencias significativas ni en la edad ni en el IMC entre los tres grupos.

Con respecto al perfil lipídico-lipoproteico, como se observa en la Tabla 2, el análisis estadístico por medio de ANOVA indica diferencias significativas entre grupos en Colesterol-total, Colesterol-HDL, Triglicéridos/Colesterol-HDL y una tendencia en el Colesterol-LDL. El análisis *a posteriori*, reveló que los pacientes con CaP presentaron valores disminuidos de Colesterol-HDL con respecto a los controles y a los pacientes con HPB (p=0,01 y p=0,029 respectivamente, Figura 2); la relación Triglicéridos/Colesterol-HDL fue más alta en el grupo con CaP en relación al grupo HPB y controles (p=0,018 en ambos casos, Figura 3). A su vez, se verificó una tendencia a valores más bajos de Colesterol-total en los pacientes con CaP vs los controles (p=0,055; Figura 4), en tanto que los pacientes con HPB pre-

	CaP (n=50)	HPB (n=50)	Controles (n=50)
PSAt (ng/ml)	5,08±0,38 ^b	2,44±0,36 ^a	0,22±0,36
Edad (años)	60±0,6	60±0,6	60±0,6
IMC (kg/m ²)	28±0,8	27±0,7	27±0,8

Tabla 1. Valores de PSA_t, edad e Índice de Masa Corporal (IMC) en pacientes con Cáncer de Próstata (CaP), pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y controles.

	CaP (n=50)	HPB (n=50)	Controles (n=50)	p=
Col-Total (mg/dl)	182±7,2 ^a	177±7,9 ^b	214±11,9	0,011
Triglicéridos (mg/dl)	131±9,7	113±4,1	130±9,9	0,207
Col-HDL (mg/dl)	34±1,9 ^{c,d}	43±2,5	43±2,5	0,008
Col-LDL (mg/dl)	121±6,8	112±7,6	141±11,8	0,068
Triglicéridos /Col-HDL	4,3±0,45 ^e	3,0±0,23	3,1±0,55	0,05

Los resultados se expresan como media ± error estándar. ap=0,055 vs Controles; b p=0,014 vs Controles; c p=0,01 vs Controles; d p=0,029 vs HPB; e p=0,01 vs HPB y CaP; e p=0,018 vs HPB y Controles. Tabla 2: Perfil lipídico-lipoproteico en pacientes con Cáncer de Próstata (CaP), pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), y controles.

Tabla 2. Perfil lipídico-lipoproteico en pacientes con Cáncer de Próstata (CaP), pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y controles.

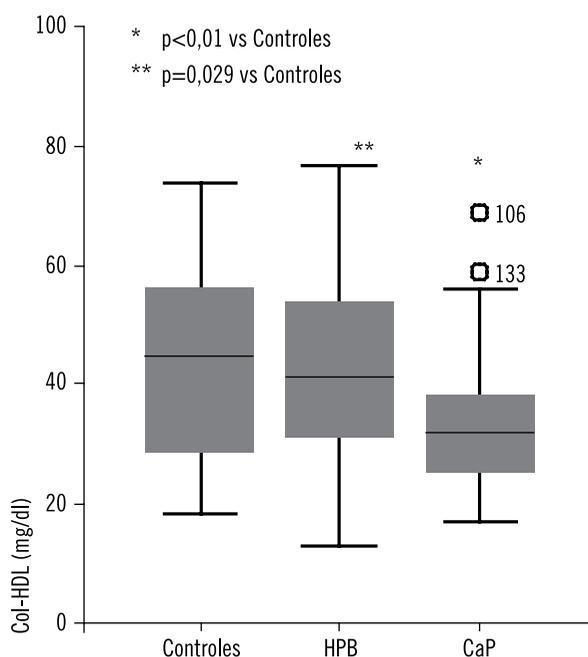


Figura 2. Colesterol-HDL en controles, pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y pacientes con Cáncer de Próstata (CaP).

sentaron menores valores de Colesterol-total que los controles (p=0,014), sin diferencias con respecto a los pacientes con CaP.

Al analizar la relación entre los parámetros lipídico-lipoproteicos y el PSA_t, se encontraron correlaciones inversas significativas entre este último parámetro y el

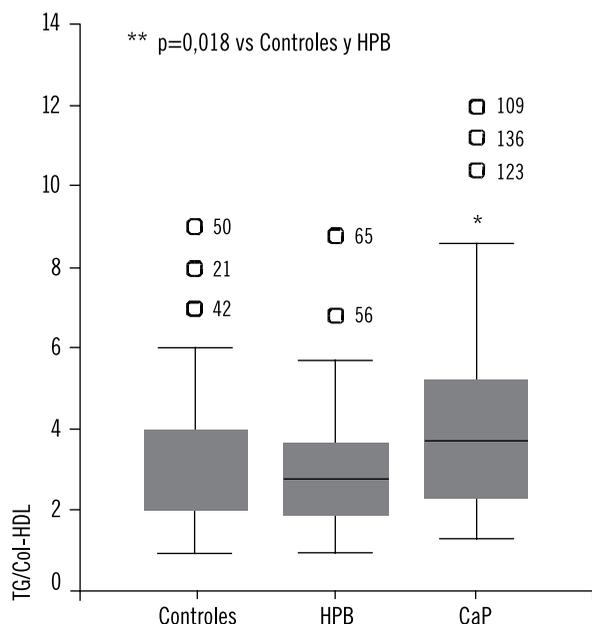


Figura 3. Triglicéridos/Colesterol-HDL en controles, pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y pacientes con Cáncer de Próstata (CaP).

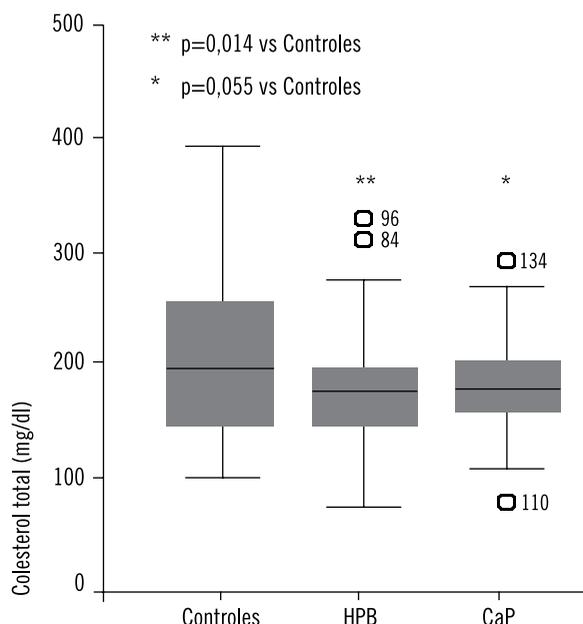


Figura 4. Colesterol total en controles, pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y pacientes con Cáncer de Próstata (CaP).

Colesterol-total ($r = -0,18$, $p=0,033$) y el Colesterol-HDL ($r=-0,18$; $p=0,04$) (Figuras 5 y 6).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio se basó en la hipótesis de que niveles elevados de lípidos en sangre (triglicéridos y/o colesterol) podrían tener un rol importante en el desarrollo del Cáncer de Próstata.

Hasta el día de hoy, los datos que asocian el nivel de lípidos séricos y el desarrollo del CaP son muy limitados. Distintos serían los mecanismos involucrados en el

rol del colesterol en el desarrollo y severidad del cáncer. Por un lado, algunos autores señalan que el colesterol podría tener un papel crítico en los mecanismos de progresión del CaP. En situaciones sin cáncer, en una próstata normal, el metabolismo lipídico está estrictamente controlado por los niveles de andrógenos. Sin embargo, en el CaP esa regulación coordinada por andrógenos se pierde y conduce a una mayor expresión de genes involucrados en el metabolismo lipídico con aumento de síntesis de colesterol⁷.

Por otro lado, en estadios avanzados del tumor y

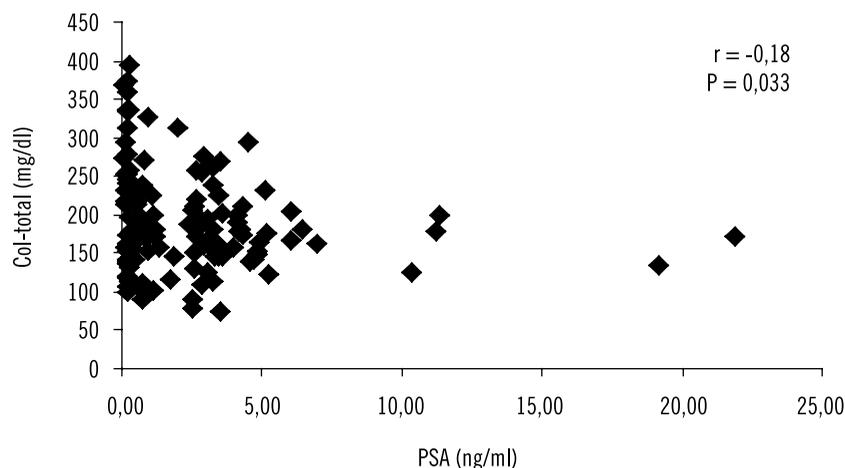


Figura 5. Correlación entre PSA y Colesterol-total en pacientes y controles.

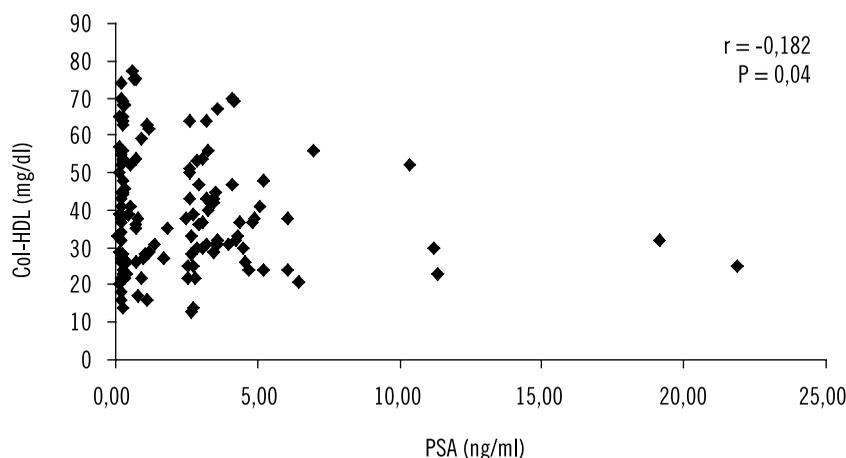


Figura 6. Correlación entre PSAt y Colesterol-HDL en pacientes y controles.

ante la elevada proliferación celular, se ha descrito disminución de los niveles de colesterol plasmático, acompañando tal vez la necesidad de cubrir la demanda celular de colesterol.

La evidencia epidemiológica que liga al CaP con la obesidad es inconclusa y controvertida. Un estudio reciente, llevado a cabo en 900.000 personas encontró que los pacientes obesos tienen mayor predisposición a desarrollar distintos tipos de cáncer, incluido el de próstata⁸. Este análisis prospectivo llevado a cabo por la Sociedad Americana de Cáncer, registró que el 14% de las muertes por cáncer en hombres se atribuyen a la obesidad. Aún así, mientras algunos estudios encuentran relaciones positivas entre obesidad y CaP⁹, otros autores no concluyen en los mismos resultados¹⁰. Un estudio interesante es el que describe *Engeland y col.*¹¹ en 950.000 hombres noruegos estudiados durante un tiempo promedio de 21 años, en donde se encontró que aquellos pacientes con IMC superior a 30 kg/m² presentaron sólo un 9% de incremento en el riesgo de CaP. Sin embargo, el grupo de hombres entre 50-59 años de edad presentaron un 58% de incremento, sugiriendo una posible relación entre edad y obesidad en el desarrollo de CaP, y proponiendo una explicación para la falta de asociación hallada en otros estudios. Paralelamente, otro estudio a cargo de *Giovannucci y col.*¹² con datos obtenidos en el *Health Professionals Follow-up Study* – estudio prospectivo que incluyó a más de 50.000 profesionales de la salud en los Estados Unidos– encontró que el aumento del IMC se asoció con el descenso de riesgo de CaP entre hombres menores de 60 años. Por otro lado, también se describe una asociación entre el grado de obesidad, (evaluado por el IMC), y la severidad y progreso del proceso oncológico. Los resultados obtenidos del *Cancer Prevention Study (CPS) I y II*, con un total de 816.268 hombres reclutados en 1959 y 1982 respectiva-

mente, y seguidos durante 13 y 14 años, demostraron que los hombres obesos (IMC superior a 30 kg/m²) tenían mayor probabilidad de morir de CaP (27% de incremento de riesgo en CPS-I y 21% en CPS-II)¹³. En este estudio no hemos encontrado diferencias en el IMC entre los tres grupos estudiados, lo cual podría deberse al tipo de población, principalmente de origen latino, característico de nuestro medio, a diferencia de los estudios reportados anteriormente que han sido realizados principalmente en poblaciones sajonas. Asimismo, no se puede descartar que con mayor cantidad de pacientes estudiados se podrían hallar otras diferencias.

Por otro lado, el descenso de colesterol-total en el grupo de pacientes con CaP, se atribuiría principalmente al descenso de colesterol-HDL. Este descenso es sugestivo y más aun el aumento de la relación triglicéridos/col-HDL, la cual se considera un atractivo marcador secundario de insulino-resistencia⁶. Este índice cuenta con la ventaja de ser de fácil realización, dado que incluye dos determinaciones frecuentemente medidas en el laboratorio, en condiciones perfectamente estandarizadas y con bajos coeficientes de variación. El aumento de esta relación en los pacientes con CaP indicaría un estado de insulino-resistencia, que debería ser confirmado a través de un estudio más exhaustivo, como la evaluación de la presencia de Síndrome Metabólico, y con la inclusión de otras determinaciones específicas como la medición de insulina y el cálculo del índice HOMA¹⁴.

CONCLUSIÓN

Todo esto demuestra que los estudios de la relación entre obesidad y CaP son complicados, debido principalmente a que la obesidad no sólo implica un aumento del peso corporal, sino también un perfil hormonal y

metabólico alterado, con niveles plasmáticos anormales de numerosas hormonas, lipoproteínas, factores de crecimiento e incluso citoquinas. Por lo tanto, el estudio de la relación obesidad-CaP, no sólo debería encararse desde el efecto del aumento de peso corporal, sino también examinando varios componentes que se encuentran desregulados en esta última patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000380.htm
2. Metropolitan Life Insurance Company. Overweight, its significance and prevention. New York: MLIC. 1960
3. Freedland JS, Terris MK, Platz EA, Priesti JC Jr.: Body mass index as a predictor of prostate cancer; development versus detection on biopsy. *Urology* 2005;66:108-113.
4. Assman G, Schriewer H, Schmitz G, y col. Quantification of high density lipoprotein cholesterol by precipitation with Phosphotungstic acid-MgCl₂. *Clin Chem* 1983; 29: 2026-2030.
5. Assman G; Jabs, H; Kohnert, U; Nolte, W; Schriewer, H.: LDL (low density lipoprotein) cholesterol determination in blood serum following precipitation of LDL with poly(vinyl sulphate). *Clin Chim Acta* 1984; 140: 77-83.
6. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM.: Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol.* 2005 1;96(3):399-404.
7. Hager M, Solomon K, Freeman M.: The role of cholesterol in prostate cancer. *Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2006; 9:379-385.
8. Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K. y col.: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638.
9. Gronberg H, Damber L, Damber JE.: Total food consumption and body mass index in relation to prostate cancer risk: a case-control study in Sweden with prospectively collected exposure data. *J Urology* 1996; 155:969-974.
10. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, y col. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6:557-563.
11. Engeland A, Tretli S, Bjorge T.: Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. *Br J Cancer* 2003; 89:1237-1242.
12. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y y col.: Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:1240-1244.
13. Rodríguez C, Patel AV, Calle EE, y col.: Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10:345-353.
14. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985; 28: 1891-1892.