

El PSA MASA y el sujeto obeso: rol de la hemodilución

PSA mass in the obese patient: importance of plasma hemodilution

Dres. López Laur J.D.;^{1,2}

López Fontana C.M.;²

Pérez Elizalde R.;²

Di Milta N.A.^{2*};

Maselli M.E.;^{2*}

Vanrell M.C.;^{2*}

Recalde G.M.^{2*}.

Introducción: Estudios recientes indican que los hombres obesos tienen una menor concentración plasmática de antígeno prostático específico (PSA) que los hombres normopesos; posiblemente, debido a una menor actividad androgénica y/o a un mayor volumen plasmático (hemodilución), dificultando el diagnóstico y detección precoz del cáncer de próstata (CaP) en obesos.

Objetivo: Determinar la asociación entre el índice de masa corporal (IMC), la hemodilución y el PSA de screening para CaP.

Material y Métodos: Fueron seleccionados 74 sujetos de sexo masculino entre 45 y 80 años. El trabajo consistió en una evaluación de la composición corporal mediante antropometría (peso, talla, IMC) y un análisis de laboratorio incluyendo hemograma completo y PSA. La proteína total de PSA (PSA masa) circulante fue calculada como la concentración plasmática de PSA por el volumen plasmático. El análisis estadístico se realizó mediante *Anova* y el coeficiente de correlación de *Pearson* estableciéndose la significancia estadística con un $p < 0,05$.

Resultados: La edad promedio fue de 57,5 años y la media de IMC de 28,29 kg/m². Los sujetos con IMC entre 20-25 kg/m² (n=13) presentaron una media de PSA de 2,3 ng/ml; en los voluntarios con sobrepeso (n=43), IMC entre 25-30 Kg/m², el PSA fue de 1,81 ng/ml; y en los obesos (n=18), IMC > 30 kg/m², un PSA de 1,05 ng/ml. Un mayor IMC se asoció significativamente con una menor concentración de PSA ($r = -0,23$; $p = 0,01$) y con un mayor volumen plasmático ($r = 0,506$; $p = 0,0001$). Finalmente, el PSA masa no varió significativamente con el IMC ($r = -0,212$; $p = 0,069$).

Conclusión: Los sujetos obesos presentan un mayor volumen plasmático, aunque igual PSA masa, indicando que la hemodilución sería responsable de la menor concentración plasmática de PSA.

PALABRAS CLAVE: Obesidad; Cáncer de próstata; Índice de masa corporal (IMC); Antígeno Prostático Específico (PSA); Hemodilución; PSA masa.

Recent studies point out that obese men have a lower serum Prostatic Specific Antigen (PSA) concentration than men with a normal weight, probably due to a lower androgenic activity and/or a greater plasma volume (hemodilution) that hinder the early diagnosis and detection of prostatic cancer in these patients.

Objective: To determine the relation between the body mass index (BMI), hemodilution and screening PSA in Prostate cancer.

Material and Methods: 74 men aged 45 - 80 years were chosen. The study consisted in the assessment of body composition by means of anthropometry (weight, height, BMI) and a laboratory test that included a complete blood count and PSA. The total circulating PSA protein (PSA mass) was calculated as PSA concentration multiplied by plasma volume. The statistical analysis was made with *Anova* and *Pearson's* correlation coefficient; the statistical significance was established with a $p < 0.05$.

¹ Cátedra Clínica Urológica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

² Laboratorio de Enfermedades Metabólicas y Cáncer. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Juan Agustín Maza.

* Alumnos becados.

Results: The average age was 57.5 years old and the mean BMI 28.29 kg/m². The subjects with BMI between 20-25 kg/m² (n=13) showed a mean PSA of 2.3 ng/ml; in the overweight group (n=43), with a BMI between 25-35 kg/m², the PSA was 1.81 ng/ml; and in the obese one (n=18), with a BMI >30 kg/m², a PSA of 1.05 ng/ml. A higher BMI was significantly associated with a lower PSA concentration (r=-0.23; p=0.01) and with a greater plasma volume (r=0.506; p=0.0001). Finally, the PSA mass did not change significantly with the BMI (r=-0.212; p=0.069).

Conclusion: Obese subjects show a greater plasma volume but the same PSA mass; this points out that hemodilution could be responsible for the lower Serum PSA concentration.

KEY WORDS: Obesity; Prostatic Cancer; Body Mass Index (BMI); Specific Prostatic Antigen (PSA); Hemodilution; PSA mass.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las causas más importantes de morbimortalidad en el mundo y, en particular, el adenocarcinoma de la próstata (CaP) es la segunda causa de muerte por enfermedades neoplásicas en los Estados Unidos, aumentando progresivamente con la edad¹. Su detección precoz permite un espectro mayor de tratamientos mejorando la calidad de vida y la supervivencia del paciente.

El antígeno prostático específico (PSA) constituye en la actualidad el marcador más útil del que dispone la Urología para orientar el diagnóstico del CaP por su buena sensibilidad y especificidad para el seguimiento. La modificación del PSA mediante el masaje prostático, las prostatitis y la instrumentación de la uretra posterior son permanente objeto de análisis aunque, actualmente, la influencia de la obesidad es uno de los mayores desafíos que se presentan ante la Urología.

La obesidad, definida como una excesiva acumulación de energía en forma de grasa en el organismo, está adquiriendo las características de una auténtica pandemia, y constituye uno de los principales retos actuales para la salud pública mundial, ya que supone una enfermedad con graves consecuencias sobre la salud de quienes la padecen. Estudios recientes han observado que el CaP es diagnosticado tardíamente en los sujetos obesos, debido a que el exceso de tejido adiposo dificulta la detección de este tumor al interferir en la exploración física y exámenes de diagnóstico complementarios². Uno de los métodos de diagnóstico del CaP más utilizados es la biopsia prostática transrectal ecodirigida, la cual es indicada cuando las concentraciones plasmáticas de PSA son elevadas (> 4 ng/ml) tal como lo indica el Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre pautas y tratamiento del CaP³. Los hombres obesos tienen una menor concentración plasmática de PSA que los indivi-

duos no obesos, posiblemente debido a una menor actividad androgénica y/o a un mayor volumen plasmático, dificultando el diagnóstico y detección precoz del CaP en estos pacientes.

El exceso de tejido adiposo en los individuos obesos conlleva a una mayor aromatización de andrógenos debido a una elevada expresión de P450 aromatasa, aumentando los niveles plasmáticos de estrógenos y disminuyendo la concentración de andrógenos. La secreción de PSA es regulada por andrógenos y los niveles séricos de testosterona menores podrían ser una de las causas de la detección de tumores más avanzados y de pobre diferenciación en estos sujetos.^{4,5}

Además, aquellos hombres con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² presentan un mayor volumen plasmático favoreciendo la disminución de la concentración de marcadores tumorales solubles, entre ellos el PSA. Esta hemodilución podría ser otra de las causas del diagnóstico tardío del CaP en estos sujetos².

El objetivo general del presente estudio es analizar la influencia de la composición corporal sobre el PSA de screening para CaP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Enfermedades Metabólicas y Cáncer de la Universidad Juan Agustín Maza en colaboración con el Laboratorio de Alta Complejidad "Pérez Elizalde" y el Centro de Investigaciones Urológicas de Mendoza, Argentina.

La población admitida para el estudio estuvo constituida por 74 sujetos de sexo masculino elegidos al azar, con edades entre 45 y 80 años, con peso estable (+/- 3 kg durante 3 meses), sin alteraciones endócrinas y/o meta-

bólicas conocidas, así como sin prescripción de medicamentos capaces de alterar el valor de PSA.

Fueron excluidos los voluntarios con CaP diagnosticado o aquellos considerados de alto riesgo por tener un PSA entre 4-10 ng/ml con reiteradas biopsias prostáticas negativas, PIN de alto grado y/o antecedentes familiares de CaP; y también aquellos que hubieran participado en algún ensayo clínico o intervención nutricional en los últimos 3 meses. (Tabla 1)

Diseño del estudio

El trabajo consistió en una evaluación de la composición corporal mediante antropometría y un análisis de laboratorio incluyendo hemograma completo y dosaje de PSA total. Todos los hombres que participaron del estudio firmaron un consentimiento escrito a un protocolo previamente aprobado por el Comité de Ética.

Determinaciones realizadas

Antropometría

Las medidas antropométricas directas fueron peso (kg) y talla (m). Con los datos obtenidos se determinó el IMC con el fin de evaluar el estado nutricional y clasificar a los sujetos como: Normopeso (IMC: 20 a 25 kg/m²), Obesos Grado I (IMC: 25 a 29,9 kg/m²), Obesos Grado II (IMC: 30 a 40 kg/m²) y Obesos Grado III (IMC: > 40 kg/m²).

Todas las determinaciones antropométricas se efectuaron a primera hora de la mañana y en ayunas. Los voluntarios se encontraban descalzos y con bata de exploración en el momento de la valoración. El equipo utilizado fue una balanza con tallímetro de precisión.

Criterios de Inclusión

Edad entre 45-80 años
Peso estable (+/-3 kg durante 3 meses)
Sin alteraciones endocrinas y/o metabólicas conocidas.
Sin prescripción de medicamentos capaces de alterar el valor de PSA.

Criterios de exclusión

CaP diagnosticado.
PSA entre 4-10 ng/ml con reiteradas biopsias prostáticas negativas.
PIN de alto grado.
Antecedentes familiares de CaP
Aquellos que hubieran participado en algún ensayo clínico o intervención nutricional en los últimos 3 meses.

Tabla 1. Criterios de Inclusión y Exclusión.

Análisis de laboratorio

- **Hemograma completo:** Se utilizó sangre recién extraída con ácido etileno-diamino-tetraacético (EDTA) como anticoagulante y se procesó en un contador hematológico CELL-DYNN 1700 de Abbott. Se obtuvieron resultados de: recuento de glóbulos rojos/mm³, recuento de leucocitos/mm³, recuento de plaquetas/mm³, Hematócrito (%) y Concentración de Hemoglobina (g/dl).
- **PSA total:** Se determinó en suero por MEIA (Elisa por inmunoensayo con micropartículas). Se empleó el kit de reactivos IMX de Abbott.
- **PSA masa:** Se define como la cantidad total de proteína antigénica en circulación. Su valor se calculó como: [PSA (ng/ml) x VP (l)], correspondiendo VP al Volumen Plasmático que se calcula como: [Superficie Corporal (SC) x 1670]. La SC del paciente se determina mediante los siguientes cálculos: [peso^{0.425} x talla^{0.72} x 0.007184]. Los resultados de PSA masa se expresan en µg (Tabla 2).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago), seleccionándose los siguientes estadísticos descriptivos: *media aritmética* como medida de tendencia central y *desviación típica de la media* como medida de dispersión.

En lo que respecta a la estadística inferencial para establecer posibles diferencias y asociaciones entre las distintas variables antropométricas y los valores de laboratorio, se utilizaron la prueba de *Anova* y los coeficientes de correlación de *Pearson* y *Spearman* según el criterio de normalidad de las variables establecido con el test de normalidad de *Kolmogorov – Smirnov (Lilliefors)*. En todos los casos, se utilizó un nivel mínimo de significancia de $p < 0,05$.

BMI (kg/m²):

Peso (kg)/ Talla (m)²

Superficie Corporal (m²):

(Peso)^{0.425} x (talla)^{0.72} x 0.007184

Volumen plasmático (l)

Superficie Corporal x 1.670

PSA MASS (µg): Es la cantidad total de proteína (PSA) en circulación. PSA x volumen plasmático

Tabla 2. Fórmula para cálculo de PSA masa.

RESULTADOS

El grupo de voluntarios estuvo constituido por 74 sujetos de sexo masculino, con una edad promedio de 57,2 años y un IMC promedio de 28,3 kg/m² (Tabla 3).

Al dividir la población en estudio según el IMC pudimos observar que los sujetos con IMC entre 20-25 kg/m² (n = 13), es decir con un estado nutricional normal, presentaron un PSA promedio de 2,3 ng/ml, mientras que los voluntarios con sobrepeso (n = 43), IMC entre 25- 30 kg/m², tenían un valor de PSA promedio de 1.81 ng/ml; y los obesos (n = 18), con IMC > 30kg/m², un PSA de 1,05 ng/ml. (Figura 1). La diferencia en los valores de PSA fue estadísticamente significativa entre los tres grupos (p<0,05).

Finalmente, se compararon los valores de concentración plasmática de PSA, volumen plasmático y PSA masa observándose que un mayor IMC se asocia significativamente con una menor concentración plasmática de PSA (r = -0,23; p = 0,01) (Figura 2) y con un mayor volumen plasmático (r = 0,506; p = 0,0001). Mientras que el PSA masa no varió significativamente con el IMC (r = -0,212; p = 0,069) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Numerosos estudios han intentado interpretar la asociación entre la cantidad de tejido adiposo corporal y el CaP, aunque los resultados no han sido concluyentes debido a que existe una gran dificultad para evaluar los efectos de la obesidad sobre el desarrollo de este tipo de tumor⁶⁻⁸.

Valor de PSA según IMC

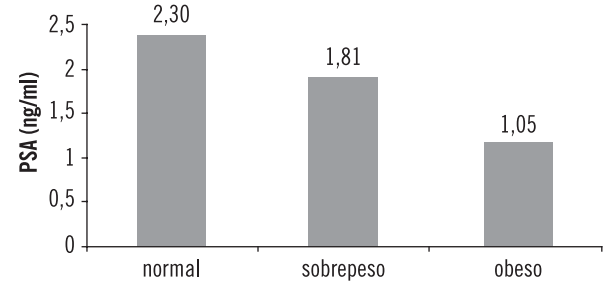


Figura 1. Valor de PSA según el estado nutricional.

Correlación entre el IMC y el valor de PSA

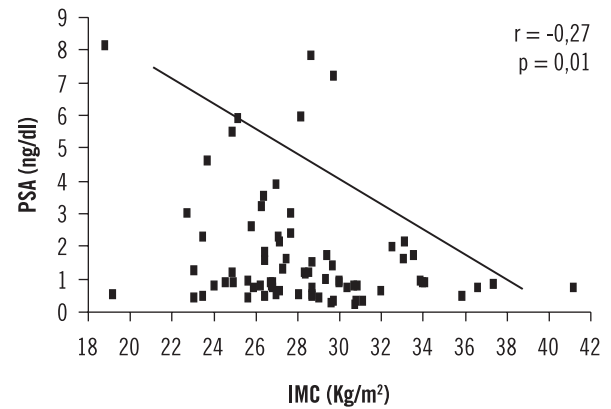


Figura 2. Correlación entre IMC y valor de PSA.

| | IMC < 25kg/m ² | IMC 25-30kg/m ² | IMC > 25kg/m ² |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Edad (años) | 56,1±13,6 | 58±9,8 | 56,3±8,8 |
| Peso (kg) | 76,1±8,8 | 84,5±7,41 | 104±12,8 |
| Talla (cm) | 180,6±7 | 174,4±6,6 | 176,1±6,5 |
| Superficie Corporal (m ²) | 1,9±0,1 | 1,99±0,1 | 2,2±0,1 |
| IMC (kg/m ²) | 23,3±2 | 27,7±1,3 | 33,4±2,9 |

Tabla 3. Características de la muestra.

| | IMC < 25kg/ m ² | IMC 25-30kg/m ² | IMC > 25kg/ m ² | P |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------|
| PSA total | 2,2±2,4 | 1,8±1,8 | 0,9±0,6 | p=0,04* |
| Volumen Plasmático | 3,3±0,2 | 3,3±0,2 | 3,7±0,3 | p=0,0001*** |
| PSA Masa | 7±7,4 | 6,1±6,2 | 3,3±1,9 | p=0,07n.s. |

Tabla 4. Valores de Laboratorio según el IMC.

La obesidad influiría sobre el desarrollo de esta neoplasia al asociarse con un mayor riesgo de tumor avanzado y pobremente diferenciado debido a dificultades en el diagnóstico y detección precoz en sujetos obesos. Por ello, se nos presenta el desafío de hallar técnicas de diagnóstico más apropiadas para este grupo de personas. El Consenso Nacional Interdisciplinario sugiere realizar, entre otros procedimientos, una exploración física, un dosaje de PSA y una biopsia prostática transrectal ante valores de PSA superiores a 4 ng/ml³. La concentración plasmática de PSA es un método sencillo de *screening* de CaP y uno de los marcadores tumorales más utilizados para la posterior indicación de procedimientos diagnósticos de mayor complejidad.

El PSA es una proteína producida por las células epiteliales de los túbulos y ácinos prostáticos en la próstata normal y patológica. Tiene una vida media de 3 días y variaciones diarias en su valor del 7 al 12%¹. El valor de corte establecido para la población sana es de 4 ng/ml, aunque existen circunstancias (instrumentación de la uretra posterior, el masaje prostático, la eyaculación, el peso de la próstata, etc.) y medicamentos (inhibidores de la 5 α -reductasa, los antiandrógenos, los estrógenos o aquellos que modifiquen la liberación de hormonas gonadotróficas, etc.) que modifican estos valores. En la actualidad, disponemos de estudios que indican que el exceso de tejido adiposo podría influir sobre la concentración plasmática de PSA también⁹⁻¹².

En nuestro trabajo, pudimos observar que los obesos presentaron una concentración plasmática total de PSA menor a los valores hallados en la población en general. Estos resultados coinciden con otros estudios poblacionales que sugieren que los pacientes con un IMC >30kg/m² tienen una concentración plasmática total de PSA de aproximadamente un 10 a 32% menor que los sujetos con peso normal^{13,14}.

Las hipótesis planteadas para explicar las posibles causas de esta disminución se relacionan con un mayor volumen plasmático presente en los individuos obesos y los bajos niveles de testosterona característicos de estos pacientes que indican una menor regulación androgénica². Al observar nuestros resultados, podemos concluir que los bajos valores de PSA se deberían principalmente a una hemodilución causada por el mayor volumen plasmático ya que, el IMC se correlacionó negativamente con la concentración plasmática de PSA, positivamente con el volumen plasmático y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el *valor de PSA masa* que representa la cantidad total de proteína (PSA) independientemente del volumen plasmático.

Por esta misma razón, podríamos descartar la in-

fluencia de la menor actividad androgénica sobre la concentración de PSA en nuestros voluntarios porque, si ésta fuera la causa, el *PSA masa* sería menor por una menor producción de PSA en las células epiteliales prostáticas. Sin embargo, los valores de *PSA masa* fueron similares en los tres grupos, coincidiendo con los hallazgos de otros investigadores^{2,13,14}.

CONCLUSIÓN

Los sujetos obesos presentan un mayor volumen plasmático, aunque igual *PSA masa*, lo que indicaría que la hemodilución sería responsable de la menor concentración plasmática de PSA. Podemos inferir entonces que los pacientes obesos deberían ser biopsiados ante el hallazgo de un PSA menor al establecido para la población general. Esto permitiría el diagnóstico de muchos CaP que actualmente se “escapan” y que luego se desarrollan de manera muy agresiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Laur JD.: Manual de Urología Moderna. Editorial Atlante, 2005.
2. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Sun L, Rodríguez C, Wang Y, Terris MK, Aronson WJ, Presti JC Jr, Kane CJ, Amling CL, Moul JW, Freedland SJ.: Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA* 298:2275-2280, 2007.
3. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre pautas para el Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Próstata. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. 2008.
4. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 854:1-452,1995.
5. Das UN.: Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 17:953-966, 2001.
6. Hsing AW, Sakoda LC, Chua S Jr.: Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 84:3-57, 2007.
7. Freedland SJ, Platz EA.: Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev* 29: 88-97, 2007.
8. Mistry T, Digby J, Desai K, Randeve H.: Obesity and Prostate Cancer: A role for Adipokines. *European Association of Urology* 52: 46-53, 2007.
9. Han JH, Choi NY, Bang SH, Kwon OJ, Jin YW, Myung SC, Chang IH, Kim TH, Ahn SH.: Relationship Between Serum Prostate-Specific Antigen Levels and Components of Metabolic Syndrome and Healthy Men. *Urology* (en prensa), 2008.
10. Freedland SJ, Sun L, Kane CJ, Presti JC, Terris MK, Amling CL, Moul JW, Aronson WJ.: Obesity and Oncological outcome after radical prostatectomy: impact of prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: results from the Shared Equal Access Regional Cancer

- Hospital and Duke Prostate Cancer Databases. *BJU Int* (en prensa), 2008.
11. Price MM, Hamilton RJ, Robertson CN, Butts MC, Freedland SJ.: Body mass index, prostate-specific antigen and digital rectal examination findings among participants in a prostate cancer screening clinic. *Urology* 71:787-791, 2008.
 12. Larré S, Azzouzi AR, Cancel-Tassin G, Cormier L, Villette JM, Hoffman P, Drelon I, Baschet F, Mangin P, Cussenot O.: Impact of obesity on PSA in prostate cancer screening. *Prog Urol*. 17:815-818, 2007.
 13. Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, Bradshaw P, Hernández J, Basler J, Higgins B, Lynch S, Rozanski T, Troyer D, Thompson I.: The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer* 103:1092-1095, 2005.
 14. Werny DM, Thompson T, Saraiya M, Freedman D, Kottiri BJ, German RR, Wener M.: Obesity is negatively associated with prostate-specific antigen in U.S. men, 2001-2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16:70-76, 2007.