

# Influencia del síndrome metabólico e insulinoresistencia en pacientes con cáncer de próstata

## *Influence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Patients with Prostate Cancer*

Agustín A. Dumois, Mariano I. Stang

*Hospital José María Cullen, Ciudad de Santa Fe. Santa Fe. Argentina.*

**Objetivos:** Determinar los niveles de antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA), escala de Gleason y volumen prostático al momento del diagnóstico de cáncer de próstata, comparando entre aquellos pacientes que presenten síndrome metabólico e insulinoresistencia con aquellos que no.

**Materiales y método:** Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo mediante revisión de historias clínicas. Se incluyó a pacientes diagnosticados con cáncer de próstata en el Hospital "Dr. José María Cullen" de la Ciudad de Santa Fe durante el período comprendido entre enero de 2005 y febrero de 2014. Se registraron datos demográficos de los pacientes, antecedentes personales, fármacos que consumían, niveles de PSA, escala de Gleason y volumen prostático al momento del diagnóstico, así como la presencia de síndrome metabólico e insulinoresistencia.

**Resultados:** El 13,5% de la muestra de pacientes con cáncer de próstata presentó síndrome metabólico y el 30,3% presentó insulinoresistencia. No se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa tanto para PSA como para el volumen prostático. Por el contrario, los valores de la escala de Gleason fueron mayores en quienes padecían de síndrome metabólico e insulinoresistencia.

**Conclusiones:** Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre valores elevados en la escala de Gleason y el síndrome metabólico, y la insulinoresistencia.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome metabólico, cáncer de próstata, insulinoresistencia.

**Objectives:** To determine PSA levels, Gleason score, and prostate volume at the time of diagnosis, comparing them in patients with and without Metabolic Syndrome or insulin resistance.

**Material and Methods:** A retrospective observational study was conducted by reviewing medical records. Patients diagnosed with prostate cancer in José María Cullen Hospital of the City of Santa Fe, during the period of January 2005 to February 2014 were included.

Patient demographics, personal history, drugs administered, PSA levels, Gleason score, and prostate volume at diagnosis and the presence of Metabolic Syndrome and insulin resistance were recorded.

**Results:** 13.5% of the sample of patients with Prostate Cancer presented Metabolic Syndrome and 30.3% presented insulin resistance. A statistically significant difference for Prostate Specific Antigen and Prostate volume was not obtained. By contrast, Gleason Scale values were greater in those patients who suffered from Metabolic Syndrome and insulin resistance.

**Conclusions:** There is a statistically significant association between high levels of Gleason Scale values and Metabolic Syndrome and insulin resistance.

**KEY WORDS:** Metabolic Syndrome; Prostate Cancer; Insulin Resistance.

## INTRODUCCIÓN

Nuestro país se encuentra dentro del rango de naciones con incidencia de cáncer media-alta. Dentro de las neoplasias que afectan a los hombres en Argentina, el cáncer de próstata representa un 20,4% del total, superando ampliamente en su detección al cáncer de pulmón, colon y recto (Gráfico 1)<sup>1</sup>. Otro grave problema de salud presente en la población argentina es la obesidad y el sobrepeso. Según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo efectuada en el año 2013, el 37,1% de la población presenta sobrepeso y el 20,8% son obesos<sup>2</sup>.

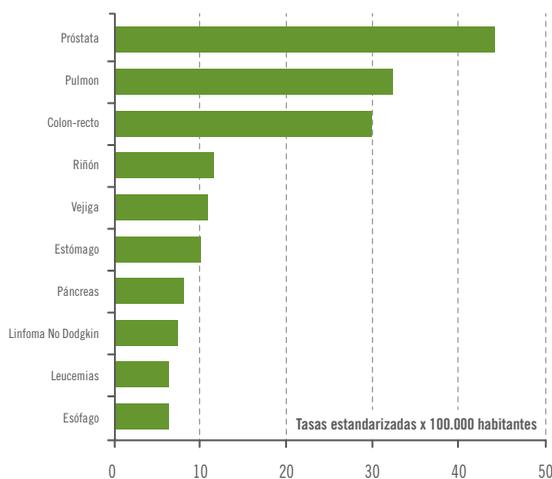
El conjunto de alteraciones provocadas por la obesidad ha sido descripto bajo la denominación de *síndrome metabólico*. Este se define por la presencia de adiposidad visceral o intraabdominal, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión, hipertrigliceridemia y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) bajo (Figura 1)<sup>3</sup>. Se ha establecido que un índice de masa corporal (IMC) elevado aumenta el riesgo de sufrir lesiones malignas<sup>4,5</sup>.

La posible relación entre el síndrome metabólico y el cáncer de próstata, como así también determinar si existe una diferencia en la evolución del cáncer prostático en quienes padecen dicho síndrome, ha sido abordada por diferentes trabajos en distintos países en los últimos años.

De Santana y cols. observaron que el grupo de pacientes con cáncer de próstata presentaba mayor incidencia de diagnóstico previo de síndrome metabólico comparado con el grupo control, así como también hubo diferencias significativas en la presión arterial y en la relación cintura-cadera entre ambos grupos, siendo mayores en el grupo con síndrome metabólico.<sup>6</sup>

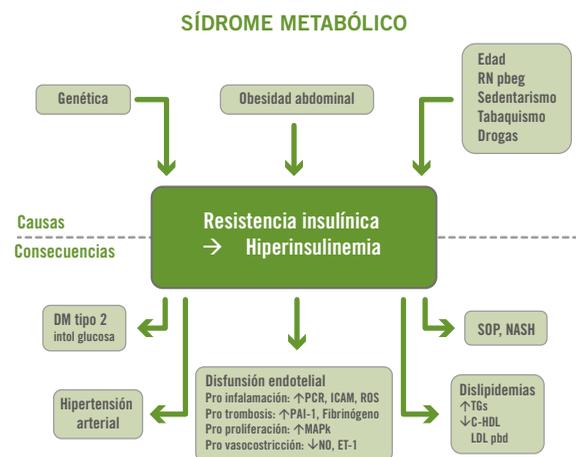
En cuanto al IMC, Meng-Bo y colaboradores en un metaanálisis arribaron a la conclusión de que un aumento de 5 unidades en el IMC (kg/m<sup>2</sup>) estaba asociado a un 15% de mayor riesgo de detección de cáncer de próstata y a un 37% de mayor riesgo de obtener en la biopsia prostática un cáncer de alto grado<sup>7</sup>. También Laukkanen y colaboradores concluyeron que había una mayor asociación entre el síndrome metabólico y el riesgo de cáncer de próstata cuando el IMC era  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>8</sup>

En lo que respecta a la insulinorresistencia, Grosman y cols. observaron que los pacientes con cáncer de próstata presentaron valores disminuidos de colesterol HDL y una relación triglicéridos/colesterol HDL más alta, lo que constituiría un marcador de insulinorresistencia<sup>9</sup>. Telli y cols. concluyeron que una edad mayor y un bajo nivel de colesterol HDL fueron los únicos dos parámetros que fueron significativos solamente en el grupo con cáncer de próstata<sup>10</sup>.



Fuente: Elaborado por SIVER/INC en base a los datos de Globocan 2012. Argentina, enero 2014.

**Gráfico 1.** Tasas estimadas por IARC (*International Agency for Research on Cancer*) de incidencia de cáncer para las principales localizaciones en hombres, ajustadas por edad según población mundial



Adaptado de Maiz GA. *Boletín de la Escuela de Medicina*. Vol. 30 N.º 1. Pontificia Universidad Católica de Chile. Año 2005.

**Figura 1.** Fisiopatología del síndrome metabólico

Además, tanto Morote y colaboradores como Ozbek y colaboradores concluyeron que el síndrome metabólico estaba asociado a un aumento del riesgo de encontrar tumores prostáticos de alto grado<sup>11,12</sup>. Xiang y colaboradores en un metaanálisis acordaron que el síndrome metabólico no tendría asociación con el cáncer de próstata, pero sí sería un factor a considerar para el desarrollo de enfermedad avanzada<sup>13</sup>.

Osorio García y colaboradores arribaron a la conclusión de que no hubo estadísticamente diferencias significativas en los valores de antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) en las poblaciones con y sin obesidad<sup>14</sup>.

Dada la alta prevalencia en la población argentina de los temas abordados (cáncer de próstata y obesidad), y al no disponer de trabajos locales que traten la posible relación entre ambos, resulta importante y necesario evaluar la posibilidad de una asociación entre los mismos. De encontrarse una relación, se podría trabajar desde el área de Atención Primaria de la Salud para evitar la aparición del síndrome metabólico e insulinoresistencia y, de esta manera, influir en la epidemiología y evolución de esta neoplasia.

## OBJETIVOS

Determinar los niveles de PSA, escala de Gleason y volumen prostático al momento del diagnóstico de cáncer de próstata, comparando a aquellos pacientes que presenten síndrome metabólico con aquellos que no.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo mediante revisión de historias clínicas. La muestra estuvo conformada por los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata en el Hospital "Dr. José María Cullen" de la Ciudad de Santa Fe durante el período comprendido entre enero de 2005 y febrero de 2014. Se investigó sobre datos demográficos de los pacientes, antecedentes personales, fármacos que consumían, niveles de PSA, escala de Gleason y volumen prostático al momento del diagnóstico. También se registraron los datos necesarios para definir la presencia de síndrome metabólico: perímetro de cintura o IMC, niveles de presión arterial o diagnóstico de hipertensión arterial, niveles de glucemia o diagnóstico de diabetes mellitus de tipo II y niveles de triglicéridos/HDL, o su medicación correspondiente.

Los criterios utilizados para clasificar a aquellos pacientes portadores del síndrome metabólico son los empleados por la *International Diabetes Federation* (IDF). Los mismos comprenden los siguientes, a saber:

Obesidad central (definida por un perímetro de cintura mayor al establecido por continente o un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>), más dos de los siguientes criterios:

- ♦ Glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dl o diagnóstico previo de diabetes mellitus de tipo II.
- ♦ Valores de presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o tratamiento previo por hipertensión arterial.
- ♦ Valores de triglicéridos en sangre  $\geq 150$  mg/dl o tratamiento específico para esta condición.
- ♦ Valor de HDL bajo ( $<40$  mg/dl en hombres y  $<50$  mg/dl en mujeres) o tratamiento para esta condición.

El grupo de insulinoresistentes incluyó a los pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus de tipo II, de acuerdo con la información aportada por sus historias clínicas.

La información que se obtuvo fue analizada utilizando el *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM-SPSS 20.0). Los datos se expresaron utilizando la media y el desvío estándar, o con mediana y cuartiles, según correspondiera. Para comparar los grupos se utilizó el test de U de Mann-Whitney y se consideró significativo un valor de p menor a 0,05.

## RESULTADOS

De la base de datos obtenida se debió excluir a aquellos pacientes cuya historia clínica no se encontraba en los archivos del hospital y los pacientes cuya biopsia mostró como resultado una patología prostática benigna.

La muestra quedó conformada por un total de 89 pacientes diagnosticados con cáncer de próstata, quienes presentaban una edad media de  $66 \pm 7,78$ .

El valor de PSA obtenido en la población presentó una mediana de 26, con un percentilo 25 de 11 y un percentilo 75 de 50 (Gráfico 2). Los volúmenes prostáticos de la muestra tuvieron una media de 50, con un percentilo 25 de 35 y un percentilo 75 de 77 (Gráfico 3). Por su parte, los valores de la escala de Gleason obtuvieron una media de  $7,28 \pm 1,5$ .

De acuerdo con los criterios de la IDF, sólo el 13,5% del total de la muestra de pacientes con cáncer de próstata presentó síndrome metabólico.

En el grupo de pacientes con síndrome metabólico la media de edad fue de  $68 \pm 8,77$ , y de  $66 \pm 7,63$  en el grupo que no presentaba esta condición. La distribución de los valores comparando entre ambos grupos no tuvo una diferencia estadísticamente significativa tanto para PSA ( $p=0,229$ ) como para el volumen prostático ( $p=0,468$ ).

Al comparar la distribución de los valores de la escala de Gleason entre las poblaciones (Gráfico 4) se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ), presentando mayores valores en quienes padecían de síndrome metabólico.

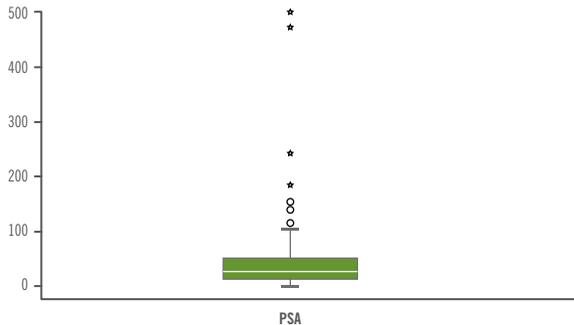
Con los datos obtenidos de la muestra total se conformaron dos nuevos grupos: por un lado, los pacientes que presentaban insulinoresistencia y, por otro lado, los pacientes que no presentaban dicha condición. Del total de la muestra, un 30,3% presentaba insulinoresistencia.

El grupo de insulinoresistentes presentó una media de edad de  $67 \pm 8,05$ , y de  $66 \pm 7,71$  en el grupo de pacientes que no presentaban dicha condición. La distribución de los valores comparando entre ambos grupos no tuvo una diferencia estadísticamente significativa tanto para PSA ( $p=0,158$ ) como para el volumen prostático ( $p=0,353$ ).

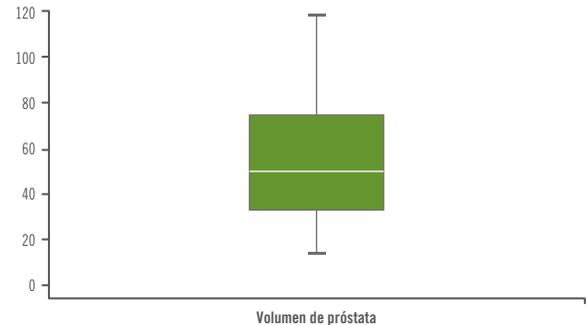
Al comparar la distribución de los valores de la escala de Gleason entre las poblaciones (Gráfico 5), se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ) presentando mayores valores en quienes padecían de insulinoresistencia.

## DISCUSIÓN

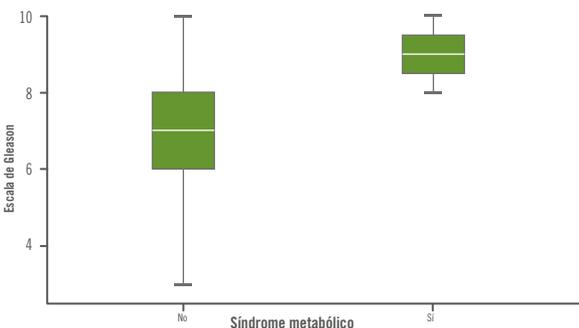
Al analizar los datos obtenidos y comparar los grupos portador y no portador del síndrome metabólico se observó que, tanto para las variables de PSA como de volumen prostático, los valores de las medianas fueron superiores en el grupo que presentaba dicha condición. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.



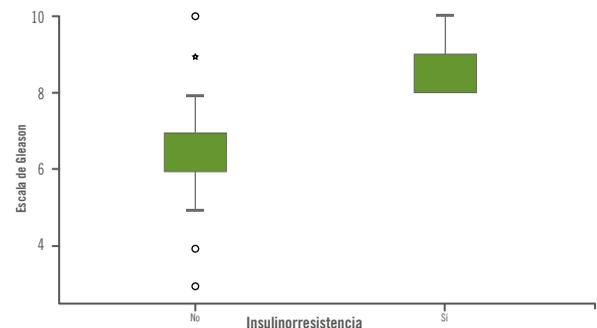
**Gráfico 2.** Distribución de los valores de PSA en la muestra total



**Gráfico 3.** Distribución de los valores de volumen prostático en la muestra total



**Gráfico 4.** Distribución de los valores de la escala de Gleason entre los pacientes con y sin síndrome metabólico



**Gráfico 5.** Distribución de los valores de Gleason entre los pacientes con y sin Insulinoresistencia

No obstante, al comparar la distribución de los valores de la escala de Gleason, se pudo observar que los pacientes con síndrome metabólico presentaban una mediana de 9 en comparación con una mediana de 7 en el grupo de pacientes sin esta condición clínica. Al realizar el test estadístico se obtuvo un valor de  $p$  de 0,001; representando una diferencia significativa en la estadificación anatomopatológica de los pacientes portadores del síndrome metabólico. Es relevante mencionar que todos los pacientes con síndrome metabólico presentaron una puntuación en la escala de Gleason  $\geq 8$ , lo que significa un cáncer pobremente diferenciado o de alto grado.

De la misma manera, al analizar los datos obtenidos y comparar los grupos con y sin insulinoresistencia se observó que, tanto para las variables de PSA como de volumen prostático, los valores de las medianas fueron superiores en el grupo que presentaba dicha condición. No obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Por el contrario, al comparar la distribución de los valores de la escala de Gleason, se pudo observar que los pacientes con insulinoresistencia presentaban una mediana de 9 en comparación con una mediana de 6 en el grupo de pacientes sin esta condición clínica. Al realizar el test estadístico se obtuvo un valor de  $p$  de 0,001; representando una diferencia significativa en la estadificación anatomopatológica de los pacientes con insulinoresistencia. Todos los pacientes con insulinoresistencia presentaron una puntuación en la escala de Gleason  $\geq 8$ .

No existe un mecanismo específico desde el punto de vista fisiopatológico que explique esta relación, pero se encuentran diversas hipótesis que nos podrían ayudar a comprender este fenómeno.

Se tiene conocimiento de que las células del tejido prostático contienen receptores para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1), cuya acción está relacionada con el aumento de la proliferación de las células neoplásicas y no neoplásicas, como así también con el aumento del tamaño de las mismas. Estudios previos han demostrado que los niveles en plasma de este factor suelen encontrarse en rangos elevados en personas con obesidad e insulinoresistencia<sup>15,16</sup>.

Por otra parte, existe otro factor denominado proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor binding protein-3*, IGFBP-3), que inhibiría la proliferación y el crecimiento de las células del tejido prostático. En los pacientes con insulinoresistencia y obesidad, dicho factor se encontraba pobremente expresado, lo que nos permitiría comprender por qué dicha población presentaba enfermedad neoplásica agresiva al momento del diagnóstico<sup>15</sup>.

Otra hipótesis que se plantea corresponde a los pacientes con obesidad e insulinoresistencia y sus niveles de adiponectina y leptina. El tejido adiposo sintetiza adiponectina que, entre sus diversas funciones, se destacan: la capacidad para aumentar la sensibilidad a la insulina, estimular la oxidación de ácidos grasos y ser un inhibidor directo de la angiogénesis y de los fenómenos inflamatorios. En contrapartida, la leptina presenta acciones antagónicas a la adiponectina, generando insulinoresistencia y favoreciendo los procesos de angiogénesis e inflamación. Se ha podido determinar que existe una relación inversamente proporcional entre los niveles de leptina y adiponectina en pacientes con obesidad e insulinoresistencia, es decir, que los niveles de leptina se encontraban elevados mientras que los niveles de adiponectina se encontraban disminuidos en dicha población<sup>17,18</sup>.

Varios trabajos han encontrado relación entre el síndrome metabólico y la insulinoresistencia y la presencia de valores elevados en la escala de Gleason<sup>7,11-13</sup>. Sin embargo, también existen trabajos donde se halló la relación inversa. Jeon y colaboradores observaron en la población coreana que la presencia de síndrome metabólico se asociaba con una disminución en el riesgo de tener una neoplasia prostática de alto grado<sup>19</sup>, mientras que Han y colaboradores comunicaron que los pacientes con un bajo IMC eran más propensos de tener un cáncer prostático de alto grado<sup>20</sup>.

Una de las principales críticas es la falta de estudios que abarquen a diferentes grupos de poblaciones en distintos lugares del mundo. Moreira y colaboradores observaron que la diabetes mellitus de tipo II se asociaba con un mayor riesgo de cáncer de próstata de alto grado. Luego, al estadificar la muestra por obesidad y raza, la asociación fue más fuerte entre los hombres caucásicos obesos. Esto sugiere que el efecto de la diabetes sobre el cáncer de próstata de alto grado podría ser modificado por la raza y la obesidad<sup>21</sup>. Según los autores, esto es fundamental

dado que los estudios existentes hasta la fecha se han realizado en base a la población de una región específica que concurre a un determinado centro asistencial.

Actualmente, la patología prostática y su vinculación con la obesidad representan un campo de investigación en desarrollo. Los recientes hallazgos en el plano de la fisiopatología y el diseño de nuevos estudios podrán esclarecer en un futuro la vinculación entre los mismos.

## CONCLUSIÓN

En el presente estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre valores elevados en la escala de Gleason utilizada para la estadificación anatomopatológica del cáncer de próstata y el síndrome metabólico, y la insulinoresistencia. Sin embargo, sería necesario ampliar la presente investigación para comprobar la hipótesis generada en este trabajo.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la dirección de la Dra. Alejandra Gaydou, quien nos acompañó desde las etapas iniciales de la investigación, y al Departamento de Historias Clínicas del Hospital "Dr. José María Cullen". A Elena Fernández de Carreras y Emiliano Chaves por asesorarnos en el análisis estadístico de los datos relevados y al Dr. Federico Galluccio por brindarnos una crítica final del trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en [globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)
2. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, para enfermedades no transmisibles. 2013. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar>
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006 May; 23 (5): 469-80.
4. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of

prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16; 371 (9612): 569-78.

5. Reeves GK, Pirie K, Beral V, y cols.; Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007 Dec 1; 335 (7630): 1134. Epub 2007 Nov 6.

6. De Santana IA, Moura GS, Vieira NF, Cipolotti R. Metabolic syndrome in patients with prostate cancer. *Sao Paulo Med J*. 2008 Sep; 126 (5): 274-8.

7. Meng-Bo H, Sheng-Hua L, Hao-Wen J, Pei-De B, Qiang D. Obesity affects the biopsy-mediated detection of prostate cancer, particularly high-grade prostate cancer: a dose-response meta-analysis of 29,464 patients. *PLoS One*. 2014; 9 (9): e106677.

8. Laukkanen JA, Laaksonen D, Niskanen L, Pukkala E, Hakkarainen A, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Oct; 13 (10): 1646-50.

9. Grosman H, Berg G, Mesch V, y cols. Perfil lipídico, obesidad y cáncer de próstata. *Rev Arg Urol*. 2007; 72 (3): 127-33.

10. Telli O, Sarici H, Ekici M, y cols. Does metabolic syndrome or its components associate with prostate cancer when diagnosed on biopsy? *Ther Adv Med Oncol*. 2015 Mar; 7 (2): 63-7.

11. Morote J, Ropero J, Planas J, y cols. Metabolic syndrome increases the risk of aggressive prostate cancer detection. *BJU Int*. 2013 Jun; 111(7):1031-6.

12. Ozbek E, Otunctemur A, Dursun M, y cols. The metabolic syndrome is associated with more aggressive prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15 (9): 4029-32.

13. Xiang YZ, Xiong H, Cui ZI, y cols. The association between metabolic syndrome and the risk of prostate cancer, high-grade prostate cancer, advance prostate cancer, prostate cancer-specific mortality and biochemical recurrence. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2013; 32: 9.

14. Osorio García MA, Reyes García IA, Palacios Saucedo GC. Comparación de los valores de antígeno prostático específico en pacientes con y sin obesidad abdominal del servicio de urología de una unidad médica del tercer nivel de atención. *Rev Mex Urol*.

2015; 75 (2): 64-71.

15. Cox ME, Gleave ME, Zakikhani M, y cols. Insulin receptor expression by human prostate cancers. *Prostate*. 2009 Jan 1; 69 (1): 33-40.

16. Morán E, Polo A, Soto A, y cols. ¿El síndrome metabólico o el aumento de IGF-1 influyen en la aparición del cáncer de próstata? *Revista Internacional de Grupos de Investigación en Oncología*. 2012; 1 (1): 2-6.

17. Li H, Stampfer MJ, Mucci L, y cols. A 25-year prospective study of plasma adiponectin and leptin concentrations and prostate cancer risk and survival. *Clin Chem*. 2010 Jan; 56 (1): 34-43.

18. Stattin P, Söderberg S, Hallmans G, y cols. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar; 86 (3): 1341-5.

19. Jeon KP, Jeong TY, Lee SY, Hwang SW, Shin JH, Kim DS. Prostate cancer in patients with metabolic syndrome is associated with low grade Gleason score when diagnosed on biopsy. *Korean J Urol*. 2012 Sep; 53 (9): 593-7.

20. Han BK, Choi WS, Yu JH, y cols. The characteristics of prostate cancer with metabolic syndrome in Korean men. *Korean J Urol*. 2007; 48 (6): 585-91.

21. Moreira DM, Anderson T, Gerber L, y cols. The association of diabetes mellitus and high-grade prostate cancer in a multiethnic biopsy series. *Cancer Causes Control*. 2011 Jul; 22 (7): 977-83.