

Relación entre resistencia a la insulina y factor de crecimiento similar insulina tipo 1 (IGF-1) con la hiperplasia prostática benigna

Relationship between Insulin Resistance and Insulin Growth Factor 1 (IGF-1) with Benign Prostatic Hyperplasia

Maximiliano López Silva, Halina Grosman, Miguel López, Bibiana Fabre, Gustavo Garrido, Osvaldo Mazza

Cátedra de Urología, Departamento de Bioquímica Clínica del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La hiperplasia prostática benigna (HPB) constituye una patología con alta prevalencia en hombres mayores, y en su patogenia es posible la influencia de la inflamación prostática. La resistencia a la insulina, que se presenta con hiperinsulinemia (que forma parte del síndrome metabólico [SM]) y el factor de crecimiento similar insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) (relacionado con la obesidad) se asocian al aumento de síntomas urinarios por inflamación prostática y crecimiento prostático debido a que influyen sobre vías de señalización que generan proliferación celular. A su vez, la leptina (también elevada en la obesidad) poseería efectos sobre el crecimiento celular.

Objetivo: Evaluar la relación entre estas tres moléculas (resistencia a la insulina, IGF-1 y leptina) con la hiperplasia prostática benigna.

Material y método: Población seleccionada de una convocatoria realizada bajo la denominación "Campaña de detección temprana del cáncer de próstata". Se registraron cuestionarios de hipandrogonismo (Morley) y de síntomas urinarios (*International Prostatism Symptom Score*, IPSS). Se evaluó la presencia de SM en nuestra población según los criterios del *Adult Treatment Panel-III* (ATP-III) y se realizó determinación sanguínea de hormonas sexuales, lípidos, insulinemia e IGF-1. Los pacientes fueron divididos en tres grupos: control (C), hiperplasia prostática benigna (HPB) y cáncer de próstata (CaP), y se los subdividió en pacientes con o sin SM. Se compararon los resultados de los parámetros bioquímicos con los aspectos clínicos de las enfermedades prostáticas.

Resultados: La población total estuvo compuesta por 2.906 individuos, de ellos se seleccionaron 70 individuos para integrar cada uno de los tres grupos. La edad promedio de la población fue de 62 años de edad (C), de 62 años (HPB) y de 65 años (CaP); la media del antígeno prostático específico (prostate-specific antigen, PSA) fue de 0,99 ng/ml (C), de 4,33 ng/ml (HPB) y de 7,09 ng/ml (CaP); la presencia de SM fue de 21/70 (C), de 16/70 (HPB) y de 20/70 (CaP). Los valores de insulina fueron mayores en el grupo HPB (8,4 µU/ml vs. 5,8 µU/ml [C] y 5,0 µU/ml [CaP]; p=0,001); los valores de IGF-1 también fueron más elevados en el grupo HPB (164 ng/ml vs. 143 ng/ml [C] y 132 ng/ml [CaP]; p=0,007). Al subdividir en grupos con o sin SM, se evidenció que el grupo de pacientes con la combinación de SM y HPB es en el que se presentan valores más altos de leptina (10,2 ng/ml [HPB] vs. 6,9 ng/ml [C] y 8,0 ng/ml [CaP]; p=0,003).

Conclusiones: Sustancias inductoras del crecimiento como IGF-1 y la hiperinsulinemia participarían del aumento de crecimiento prostático y la producción de síntomas en el tracto urinario inferior; la leptina participaría del desarrollo de HPB en el grupo de varones con SM.

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia prostática benigna, resistencia a la insulina, IGF-1.

Introduction: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a disease with high prevalence in older men, and the influence pathogenesis of prostatic inflammation is possible. Insulin resistance, hyperinsulinemia concomitant (part of the metabolic syndrome [MS]) and the *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) (associated with obesity) are associated with increased urinary symptoms because prostatic inflammation and the influence of prostatic growth signaling pathways generating cell proliferation. Leptin (also elevated in obesity) have effects on cell growth too.

Objective: Evaluate the relationship between these three molecules (insulin resistance, IGF-1 y leptin) and BPH.

Materials and methods: We selected our population from "Campaign for early detection of prostate cancer". Hypoandrogenism questionnaires (Morley) and urinary symptoms (*International Prostatism Symptom Score*, IPSS) were recorded. The presence of MS in our population was evaluated according to the criteria of Adult Treatment Panel-III (ATP-III) and blood determination of sex hormones, lipids, insulin and IGF-1 was performed. Patients were divided into three groups: control (C), benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (CaP) and were subdivided into patients with and without MS. The results of the biochemical parameters were compared with the clinical aspects of prostate diseases.

Results: The total population was 2906 individuals, of which 70 individuals were selected to integrate each of the three groups. The average age of the population was 62 years (C), 62 years (BPH) and 65 years (CaP); the mean of prostate-specific antigen (PSA) was 0,99 ng/ml (C), 4,33 ng/ml (BPH) and 7,09 ng/ml (CaP); the presence of MS was 21/70 (C), 16/70 (BPH) and 20/70 (CaP). Insulin values were higher in the BPH group (8.4 mU/ml vs. 5.8 mU/ml [C] and 5.0 mU/ml [CaP]; p=0.001); the IGF-1 were also higher in the BPH group (164 ng/ml vs. 143 ng/ml [C] and 132 ng/ml [CaP]; p=0.007). Subdividing into groups with or without MS, it became clear that the group of patients with the combination of MS and BPH is where higher values of leptin (10.2 ng/ml are presented in BPH vs. 6.9 ng/ml [C] and in 8.0 ng/ml [CaP]; p=0.003).

Conclusions: Growth inducing substances such as IGF-1 and hyperinsulinemia participate of prostate growth and increased production of symptoms in the lower urinary tract, leptin BPH development participate in the group of men with MS. It is possible that in this group of men could recommend starting with urologic controls at younger ages.

KEY WORDS: Benign prostatic hyperplasia, insulin resistance, IGF-1.

Recibido en enero 2015 - Aceptado en febrero 2015
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia
Email: maximilianolopezsilva@gmail.com

Received on January 2015 - Accepted on February 2015
Conflicts of interest: none

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia prostática benigna (HPB) constituye una patología con alta prevalencia en hombres mayores, causada por un crecimiento benigno desregulado de la glándula prostática¹; representa la enfermedad urológica más frecuente entre los hombres de edad avanzada, afectando a cerca de un cuarto de los hombres en la quinta década de la vida, a un tercio de los hombres en su sexta década, y a aproximadamente la mitad (y hasta el 70% en algunas series) de los octogenarios^{2,3}, estableciéndose como la cuarta enfermedad más prevalente en hombres mayores de 50 años de edad⁴.

Dicha enfermedad es una de las principales causas de la presencia de síntomas del tracto urinario inferior (*lower urinary tract symptoms*, LUTS) y su etiología aún no se encuentra claramente establecida. Estos síntomas obstructivos e irritativos pueden afectar notablemente la calidad de vida (*quality of life*, QoL)³. La hiperplasia implica el desarrollo de obstrucción uretral y se ha demostrado que el 50% de los hombres con histología de hiperplasia desarrollan LUTS⁵.

Uno de los métodos más difundidos en el mundo para evaluar estos síntomas es mediante el Puntaje Internacional de Síntomas Prostáticos (*International Prostate Symptom Score*, IPSS), un cuestionario que consta de 8 ítems, que evalúan los síntomas y la calidad de vida de los pacientes⁶.

A su vez, el mismo grupo etario es el que presenta riesgo aumentado de desarrollar cáncer de próstata (CaP), que constituye la principal causa de tumores no cutáneos en el mundo y la segunda causa de muerte en hombres en los Estados Unidos⁷. La HPB y el CaP se consideran enfermedades crónicas de inicio y progresión lentos.

La HPB y el CaP se originan en diferentes áreas de la próstata. Mientras que la hiperplasia se desarrolla dependiendo de la zona de transición y central prostática (ZT), el cáncer se desarrolla principalmente en la zona periférica glandular (ZP)⁸. Sólo en aproximadamente el 20% de los individuos coexisten ambas patologías en la misma zona⁸.

La existencia de un papel causal de la inflamación prostática en la patogenia de la hiperplasia fue sugerida por primera vez en la década de 1930⁸; sin embargo, aún no se ha logrado aclarar cuáles son los mecanismos

moleculares y celulares que conducen al estroma y los componentes epiteliales prostáticos a la HPB.

El síndrome metabólico (SM) es un trastorno complejo que genera un alto costo socioeconómico; de hecho, es considerado una epidemia mundial. Describe la combinación o agrupación de varias alteraciones metabólicas, incluyendo obesidad central, dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina (con hiperinsulinemia compensatoria) e intolerancia a la glucosa².

El SM (y sus componentes) pueden tener un papel importante en la etiología del complejo HPB/LUTS, debido a que la resistencia a la insulina, con la consecuente hiperinsulinemia, se relaciona con aumento de tamaño prostático y del tono del músculo liso prostático¹.

La leptina también puede desempeñar un papel importante en estas enfermedades, debido a que podría incrementar los niveles de otras citoquinas y factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento vascular epitelial (vascular endothelial growth factor, VEGF), que además de estimular el crecimiento celular puede incluso favorecer la transición de lesión pre-neoplásica a tumor clínicamente detectable^{9,10}.

Otras moléculas como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) y sus proteínas de unión (*insulin-like growth factor binding protein*, IGFBP) podrían tener influencia en el crecimiento prostático, debido a que son sustancias que actúan como hormonas y como factores de crecimiento y presentan capacidad de acción autócrina, parácrina y endócrina¹¹.

Hoy en día, aunque las vías moleculares que unen potencialmente la HPB y el SM aún no se encuentran completamente definidas, estudios recientes refuerzan la teoría de asociación entre el SM y los LUTS con posibles nuevos blancos terapéuticos para la prevención y el tratamiento de dichos trastornos^{12,13}.

OBJETIVOS

- ♦ Evaluar la presencia de resistencia a la insulina, los niveles de IGF-1 y el perfil de hormonas sexuales en varones con HPB, en comparación con un grupo con cáncer de próstata y un grupo control.
- ♦ Relacionar la presencia de SM con los valores de leptina y el perfil hormonal androgénico en la misma población.

- ♦ Relacionar los niveles de leptina con el volumen prostático.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población estudiada se seleccionó a partir de la "Campaña de detección temprana de Cáncer de Próstata", convocada por los Servicios de Urología, Bioquímica Clínica y Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas "José de San Martín" (Hospital de la Universidad de Buenos Aires). Esta campaña se llevó a cabo entre el 11 y 15 de mayo de 2009, con una concurrencia de 2.906 varones, que fueron atendidos entre las 08:00 y 13:00 horas. La convocatoria fue lanzada por medios periodísticos (radial, televisivo y gráfico) en la semana previa al desarrollo de la campaña y tuvo como limitaciones explícitas el género (masculino) y la edad (mayores de 45 años), y como limitación implícita la proximidad geográfica, es decir, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el Conurbano Bonaerense.

Cada concurrente inició su participación con un relevamiento de datos recogidos a través de un cuestionario epidemiológico preimpreso. Se registraron datos personales, filiación, síntomas urinarios y sexuales, hábitos dietarios, consumo de tabaco, fármacos recibidos previamente, y presencia de enfermedades crónicas.

Luego se extrajo a los concurrentes una muestra de sangre, para lo cual los pacientes debían concurrir con un mínimo de 8 horas de ayuno, y no se tuvo en consideración la abstinencia sexual. A cada participante se le extrajo 10 ml de sangre venosa con aguja 21G x 1", que fue colocada en tubos con acelerador y centrifugada a 1600 rpm durante 15 minutos. Los sueros separados fueron fraccionados en tubos Eppendorf® rotulados y almacenados a -70°C hasta su procesamiento. La determinación de aquellos analitos estables en el tiempo se realizó una vez completado el reclutamiento de los pacientes, con el objeto de minimizar la variabilidad entre ensayos.

Luego de la extracción de sangre, se realizó el examen digital rectal (EDR), determinando si el mismo era o no sospechoso de cáncer.

De acuerdo con los resultados del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) y el EDR, se tomaron las siguientes conductas:

- Al evidenciar normalidad en todos los parámetros, evaluación anual.
- Al detectar evidencia de hipertrofia prostática por EDR, con PSA <2,5 ng/ml se sugirió control anual con diagnóstico de HPB.
- Se consideró a los concurrentes clínicamente sospechosos de neoplasia prostática, cuando evidenciaron:
 - ♦ EDR sospechoso (detección de irregularidad de bordes y/o aumentos sectoriales de la consistencia de la próstata y/o presencia de nódulos de consistencia aumentada o pétreas), independientemente de cualquier otro factor.
 - ♦ EDR no sospechoso y PSA $\geq 2,50$ ng/ml.

En los pacientes con sospecha de cáncer de próstata (CaP) se realizó biopsia ecodirigida utilizando ecógrafos: EUB 420 Hitachi®, con un transductor *end fire* EUP V33W de 6,5 Mhz, Sonosite® con transductor *end fire* de 6,5 Mhz y Ecógrafo Mysono® con transductor *end fire* de 6,5 Mhz cada uno con su guía de punción correspondiente, pistolas automáticas Histo® DANA 2.2 y agujas de punción biopsia prostática marca Biocore II® 441825 18 G 25cm. El estudio anatomopatológico de las muestras fue llevado a cabo por el Departamento de Anatomía Patológica del hospital.

Se realizaron 12 tomas de la zona periférica de la próstata. Cada una de las muestras se colocó en frascos rotulados según las características ecográficas y topográficas. En el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas se colorearon las distintas muestras con hematoxilina-eosina y se las clasificó de acuerdo con el sistema de gradación y *score* de Gleason¹⁴.

Posteriormente se seleccionaron pacientes para formar los tres grupos del estudio. Los mismos se conformaron seleccionando a los sujetos según el algoritmo:

- ♦ Grupo control (C, 1): 70 varones que presentaron valores de PSA <2,50 ng/ml y EDR normal, motivo por el cual no se les realizó biopsia prostática.
- ♦ Grupo hiperplasia prostática benigna (HPB, 2): 70 varones con valores de PSA $\geq 2,50$ ng/ml y/o EDR sospechoso, cuya biopsia demostró la presencia de adenoma de próstata.
- ♦ Grupo cáncer de próstata (CaP, 3): 70 pacientes con valores de PSA $\geq 2,50$ y/o EDR sospechoso en quienes se comprobó adenocarcinoma de próstata mediante biopsia.

La selección de los sujetos integrantes de los grupos C y HPB fue efectuada al azar entre varones que asistieron el mismo día y presentaron la misma edad que los pacientes del grupo CaP.

Como criterios de exclusión se consideraron los siguientes: presencia de otras neoplasias, patologías prostáticas previas y/o tratamiento hormonal, consumo de alcohol mayor de 20 g/día, tratamiento con hipolipemiantes, tratamiento con hipoglucemiantes.

Los pacientes fueron tratados de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y firmaron un consentimiento informado sobre los alcances y destino del estudio. Tanto el protocolo desarrollado como el modelo de consentimiento informado fueron evaluados por el Comité de Bioética y Docencia del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires y se respetó la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última versión.

Parámetros biométricos

Se determinaron las medidas antropométricas: peso (Kg) y talla (m) en una balanza con altímetro de precisión, estando los varones descalzos, con pantalón y camisa. Se midió la circunferencia de cintura como indicador de obesidad abdominal, considerando el perímetro de la zona abdominal intermedia entre el último arco costal y la cresta ilíaca, medido con cinta métrica, en posición de pie. Con los datos de peso y altura se calculó el IMC (índice de masa corporal) para evaluar el grado de obesidad según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), considerando como normopeso a un IMC <25 Kg/m², sobrepeso a un IMC 25-29,9 Kg/m² y como obesidad a un IMC >30 Kg/m².

Medición del volumen prostático

Se efectuó mediante ecografía con transductor transrectal utilizando los ecógrafos previamente mencionados. El volumen fue calculado utilizando la fórmula de la esfera (Vol= [diámetro anteroposterior x diámetro laterolateral x diámetro longitudinal] x 0,52)¹⁵.

Medida de la tensión arterial

Se midió la tensión arterial (TA) con un tensiómetro automático validado. Los pacientes estuvieron sentados, con la espalda apoyada, ambos pies sobre el suelo, brazo

a la altura cardíaca, libre de toda compresión y con el antebrazo apoyado sobre una superficie firme, luego de un reposo de 10 minutos. Los pacientes fueron clasificados como normotensos (<120/80 mmHg), prehipertensos (120-130/80-90 mmHg), hipertensos (>130/90 mmHg o uso de medicación antihipertensiva).

Diagnóstico de SM

Se evaluó la presencia de SM según definición del National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel-III (ATP-III), que considera la presencia de al menos tres de los siguiente criterios: circunferencia de cintura >102 cm (varones), triglicéridos >150 mg/dl, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (high density lipoprotein, HDL) <40 mg/dl (varones), TA >130/85 mm de Hg y glucosa en ayunas ≥110 mg/dl.

Diagnóstico de resistencia a la insulina

Se evaluó mediante el uso del índice HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Sensitivity)¹⁸: insulina mUI/l x glucosa mg/dl/405.

Determinaciones bioquímicas

En el presente estudio se realizaron las siguientes determinaciones séricas:

PSA: Por un método inmunométrico quimioluminiscente, en un equipo IMMULITE I[®]. Los coeficientes de variación porcentuales intra (CVi%) y entre ensayos (CVe%) fueron de 3,98 y 4,31; respectivamente. El método utilizado para el PSA_t (PSA total) fue validado previamente con el método de referencia internacional (Hybritech-Beckman-Coulter, EE.UU.) con un CVe% de 3,1. La sensibilidad funcional registrada fue de 0,01 ng/ml.

Insulina: se determinó con un RIA de tubo recubierto DPC (Diagnostics Products Corporation, Los Ángeles, LA). Los resultados fueron expresados en μU/ml. Los CVi% y CVe% fueron menores de 10 en todo el rango de concentraciones ensayado. La sensibilidad analítica registrada fue de 1,2 μUI/ml.

IGF-1: Se midió por un método quimioluminiscente en autoanalizador IMMULITE I[®] (Siemens, EE.UU.). Los resultados se expresan en ng/ml. El límite de detección

para IGF-1 fue de 20 ng/ml, y el CVi% y CVe% fue de 4,3 y 8,4; respectivamente.

Testosterona total (To) y globulina transportadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG): Se realizaron con inmunoensayos enzimáticos quimioluminiscentes competitivo y no competitivo, respectivamente, en un autoanalizador IMMULITE I®. El CVi% fue menor a 7 y el CVe% inferior a 12 para To y menores a 8 y a 13,5 para SHBG. La sensibilidad analítica fue de 0,15 ng/ml (0,5 nmol/l) para To y de 0,2 nmol/l para SHBG.

Glucosa, colesterol (col)-total, triglicéridos (TG) y col-HDL: (método homogéneo) por método enzimático colorimétrico (Roche Diagnostic) y PCR-hs por inmunoturbidimetría (Tina Quant, Roche Diagnostics Corporation, Indianápolis, EE.UU.), en autoanalizador Hitachi 917®. Los CVi% y CVe% fueron de 1,1 y 2,2; respectivamente, para col-total y de 1,3 y 2,4; respectivamente, para TG. Para PCR-hs el CVe% fue de 4,95.

Testosterona libre (Tol) y testosterona biodisponible (Tbio): Se calcularon a partir de la medición de To y SHBG, según la ecuación de Vermeulen¹⁹.

$$1^{\circ}) Tol = \frac{[To] - (N \times [Tol])}{Kt ([SHBG] - [To] + N \times [Tol])}$$

$$2^{\circ}) Tbio = Tol \times N$$

Kt = constante de afinidad de To por SHBG (1x10⁹ L/mol); Ka= constante de afinidad de To por albúmina (3,6 x 10⁴ L/mol), N= (Ka x Ca) + 1 » 23, Ca= concentración de albúmina (6,2 x 10⁻⁴ mol/L).

Estradiol (E2): Se midió con un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida con un autoanalizador IMMULITE I®. El CVi% fue inferior a 9,5 y el CVe% inferior a 11 para todo el rango de concentración. La sensibilidad analítica registrada fue de 15 pg/ml.

Leptina: Se midió por RIA (Millipore Corporation, Billerica, MA, EE.UU.). Los CVi% y CVe% fueron menores a 6,2 en todo el rango de concentración, con una sensibilidad analítica de 0,437 ng/ml.

Análisis estadístico

Para evaluar diferencias entre grupos se utilizaron métodos paramétricos o no-paramétricos según la distribución de los datos. Para las variables con distribución normal se aplicó ANOVA y el test de Scheffé a posteriori, y en el caso de variables no paramétricas se aplicó el test de Kruskal-Wallis, con test a posteriori de Dunn. Para comparar dos grupos se utilizó el test de Mann-Whitney. Valores de p<0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizaron los programas SPSS, versión 19 e Infostat.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las características de la población estudiada según su edad, IMC, CC (circunferencia de cintura), TA y el valor del PSA_t.

| | C n=70 | HPB n=70 | CaP n=70 |
|--------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| Edad (años) | 62 (53-75) | 62 (45-76) | 65 (49-75) |
| IMC (kg/m ²) | 26,2 (19,6-40,4) | 26,8 (19,8-36,7) | 27,4 (19,0-38,8) |
| CC (cm) | 99±10 | 99±10 | 102±11 |
| TAS | 140 (100-210) | 140 (100-180) | 140 (110-200) |
| TAD | 80 (70-120) | 80 (60-110) | 80 (60-110) |
| PSA _t (ng/ml) | 0,99 (0,17-2,44)* | 4,33 (0,60-50,10)** | 7,09 (0,11-150) |

Los resultados se expresan como mediana y rango o media ± desvío estándar, según la distribución de los datos. Test de Kruskal-Wallis *p<0,001 vs. HPB y CaP; **p<0,05 vs. CaP. Ref: Grupos: C (control), CaP (cáncer de próstata), HPB (hiperplasia prostática benigna). CC: circunferencia de cintura, IMC: índice de masa corporal, PSA_t: antígeno prostático específico total, TAD: tensión arterial diastólica, TAS: tensión arterial sistólica.

Tabla 1. Caracterización de la población estudiada.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún parámetro entre los grupos estudiados, excepto en PSA_t, que como era de esperar los valores fueron más bajos en C en relación con HPB y CaP. La edad promedio de la población estudiada se halló por encima de los 60 años, lo que coincide con la edad promedio de los varones que consultan por su salud prostática.

Al evaluar el IGF-1 y los parámetros de resistencia a la insulina, se observa que se encuentran elevados en el grupo de pacientes con HPB en comparación con los controles (aunque sin llegar a valores de resistencia a la insulina, pero pudiendo demostrar la existencia de tendencia al desarrollo en esta población), e

incluso con el grupo CaP. Por otro lado, la leptina fue significativamente mayor en el grupo CaP (Tabla 2).

| | C n=70 | HPB n=70 | CaP n=70 |
|------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|
| Insulina (µU/ml) | 5,8 (0,3-23,7) | 8,4 (1,7-24,5)* | 5,0 (0,3-39,2) |
| IGF-1 (ng/ml) | 143 (54-336) | 164 (67-390)** | 132 (69-241) |
| HOMA | 1,8 (0,1-16,0) | 2,1 (0,4-11,0)*** | 1,3 (0,06-11,0) |
| Leptina | 4,8 (1,1-12,3) | 5,2 (0,8-23,6) | 6,5 (1,3-28,0)**** |

Los datos se expresan como mediana y rango. *Test de Kruskal-Wallis* * $p=0,001$ vs. C y CaP, ** $p=0,007$ vs. C y CaP, *** $p=0,003$ vs. CaP, **** $p=0,01$ CaP vs. C y HPB.
Ref.: Grupos: C (control), CaP (cáncer de próstata), HPB (hiperplasia prostática benigna).
HOMA: Homeostasis Model Assessment of Insuline Sensitivity, IGF-1: factor de crecimiento similit insulina tipo 1 (insulin-like growth factor-1).

Tabla 2. Evaluación de parámetros de resistencia a la insulina e IGF-1.

Se evaluó el perfil de hormonas sexuales en los tres grupos. El grupo control presentó valores más bajos, estadísticamente significativos de To, ToI y Tbio respecto al grupo de HPB y CaP. No se encontraron diferencias significativas en los valores de SHBG entre los tres grupos estudiados. El E2 expresó valores más elevados en CaP con respecto a HPB (Tabla 3).

| | C n=70 | HPB n=70 | CaP n=70 |
|--------------|------------------------|---------------------|--------------------|
| To (ng/ml) | 4,4 (2,0-10,3)* | 5,3 (2,5-10,2) | 5,1 (1,8-12,9) |
| Tol (ng/ml) | 75,9 (29,0-202)** | 87,3 (46,2-242) | 89,7 (30,4-234) |
| Tbio (ng/ml) | 1,75 (0,67-4,66)*** | 2,01 (1,06-5,57) | 2,06 (0,7-5,39) |
| SHBG (nM) | 44,4 (2,0-102) | 46,3 (14,3-122) | 42,70 (9,3-126) |
| E2 (pg/ml) | 29,0 (20-118) | 21,65 (20-82) | 37 (20-90)**** |

Los resultados se expresan como mediana y rango. *Test Kruskal Wallis* * $p<0,01$ vs. HPB y CaP, ** $p<0,026$ vs. HPB y CaP, *** $p<0,025$ vs. HPB y CaP, **** $p<0,025$ vs. HPB.
Ref.: Grupos: C (control), CaP (cáncer de próstata), HPB (hiperplasia prostática benigna).
E2: estradiol, SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin), Tbio: testosterona biodisponible, To: testosterona total, Tol: testosterona libre.

Tabla 3. Evaluación del perfil hormonal en los tres grupos.

Posteriormente, se subdividió a cada uno de los grupos en base a la presencia o no de SM, y se analizó el comportamiento de los andrógenos y la leptina en cada subgrupo. En los tres grupos estudiados la leptina presentó valores más elevados en los varones con SM mientras que en los mismos grupos la To disminuyó (Ver Tabla 4). La SHBG mostró diferencias solamente en el grupo de pacientes con HPB siendo estadísticamente

más baja en el subgrupo de pacientes con SM. Por su parte, la Tol y la Tbio únicamente disminuyeron en los individuos con SM en el grupo CaP (Tabla 4).

| Grupo | SM | Leptina (ng/ml) | To (ng/ml) | SHBG (nmol/ml) | Tol (pg/ml) | Tbio (ng/ml) |
|-------|-----------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| C | No (n=49) | 4,2 (1,1-8,9) | 4,63 (2,4-10,3) | 45,5 (2,0-102) | 77,7 (29,0-193) | 1,79 (0,67-4,40) |
| | Sí (n=21) | 6,9 (3,7-12,3) ¹ | 3,86 (2,0-7,3) ³ | 44,7 (7,2-99,3) | 68,1 (34,1-202) | 1,6 (0,80-4,66) |
| HPB | No (n=54) | 4,1 (0,8-17,4) | 5,5 (2,5-10,2) | 50,9 (14,3-122) | 88,8 (46,2-242) | 2,04 (1,06-5,57) |
| | Sí (n=16) | 10,2 (3,5-23,6) ² | 4,2 (2,5-7,9) ⁴ | 29,8 (22,8-81,5) ³ | 84,8 (50,2-117) | 1,95 (1,15-2,70) |
| CaP | No (n=50) | 5,7 (1,3-28) | 5,7 (1,8-12,9) | 44,2 (15,8-126) | 105,8 (30,4-234) | 2,43 (0,70-5,39) |
| | Sí (n=20) | 8,0 (4-17) ³ | 4,25 (1,9-10,3) ⁵ | 38,2 (9,3-94,1) | 73,0 (39,9-223) ⁶ | 1,68 (0,92-5,13) ³ |

Los resultados se expresan como mediana y rango. *Test de Mann-Whitney*, SM sí vs. SM no en cada grupo: ¹ $p=0,001$, ² $p=0,003$, ³ $p=0,006$, ⁴ $p=0,046$, ⁵ $p=0,01$, ⁶ $p=0,029$.
Ref.: Grupos: C (control), CaP: (cáncer de próstata), HPB: hiperplasia prostática benigna.
SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin), Tbio: testosterona biodisponible, To: testosterona total, Tol: testosterona libre

Tabla 4. Perfil hormonal y niveles de leptina en los tres grupos estudiados, subdivididos en base a la presencia de síndrome metabólico (SM).

DISCUSIÓN

Los andrógenos, que son esenciales para el crecimiento y el desarrollo de la glándula prostática, podrían tener un rol importante en el establecimiento de la HPB²⁰; también existe evidencia de que alteraciones metabólicas podrían promover la patogénesis de la HPB²¹.

IGF-1 e IGFBP podrían desempeñar un papel importante en la comprensión de la etiología de la enfermedad prostática, incluyendo la HPB. Los IGF son moléculas que actúan como hormonas y como factores de crecimiento y presentan capacidad de acción autócrina, parácrina y endócrina^{11,22-24}, tal como se mencionó anteriormente. Son sintetizados en el hígado y en algunos tejidos periféricos, incluyendo la próstata, y circulan en sangre vinculados a uno de los 6 tipos de IGFBP, principalmente IGFBP-3. Las concentraciones circulantes de IGF y de IGFBP son influenciadas por factores nutricionales, por factores hormonales y por características genéticas^{23,24}.

En las situaciones en que se presenta restricción de energía, suelen presentarse niveles menores de IGF-1, y en las situaciones de exceso de energía (como lo es la obesidad), los niveles de IGF-1 se presentan elevados^{23,25}.

IGF e IGFBP están directamente involucrados en los procesos de proliferación celular y apoptosis^{24,26}, por ejemplo, IGF-1 induce la producción de ciclina D1, que estimula el paso del ciclo celular de la fase G1 a la fase S, lo que aumenta la síntesis de ADN y la proliferación celular^{24,26}; IGF-1 es un ligando para IGF-1R, que es un receptor de superficie celular de la tirosina quinasa. La cascada de señalización del IGF-1R incluye la vía de PI3K-AKT-TOR y RAF-MAPK²⁴.

Varios estudios *in vitro* intentan demostrar la relación entre el eje IGF y el crecimiento celular en la próstata humana. IGF-1 y, en menor medida, IGF-2 se comprobó que estimulan el crecimiento de las células epiteliales de la próstata en cultivo primario, este crecimiento es modulado por el receptor de IGF-1 y los IGFBP²⁷. IGF-1 posee efectos mitóticos en la próstata, mientras que IGFBP-3 es inhibidor del crecimiento debido a su capacidad para regular la disponibilidad de los IGF, de otros factores de crecimiento y de hormonas esteroideas²⁴.

Existe variabilidad en la secreción de IGFBP en las diferentes zonas de la próstata y entre el tejido normal e hiperplásico²⁸ con particularmente baja secreción de IGFBP-3 en las células estromales de la zona de transición de la hiperplasia. Estos bajos niveles de IGFBP-3 en los tejidos de HPB favorecerían el crecimiento hiperplásico, y pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la HPB.

También se ha visto que pacientes con acromegalia, que presentan niveles muy altos de IGF-1 (junto con bajos niveles de testosterona y DHT [dihidrotestosterona]) tienen agrandamiento prostático y alta prevalencia de HPB²⁹⁻³¹. El tratamiento para suprimir el IGF-1 en estos pacientes disminuye el volumen prostático y la sintomatología urinaria²⁹⁻³¹.

Chokkalingam y colaboradores realizaron un estudio de tipo caso-control en China e informaron que se observó una diferencia significativa en la comparación de incidencia de HPB entre el grupo de hombres en el tercil más bajo y aquellos en el tercil más alto de valores de IGF-1 sérica con *odds ratio* (OR) de 2,80 para el grupo con valores más altos (intervalo de confianza [IC] 95%: 1,60-4,92)³². En los mismos hombres, las concentraciones séricas de IGFBP-3 se asociaron con un riesgo inverso de HPB (OR=0,40; IC 95%: 0,23-0,69)³². Más recientemente, Rohrmann y colaboradores informaron los resultados de *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES-III), donde IGF-1 se asoció con

un aumento no estadísticamente significativo del riesgo de síntomas del tracto urinario inferior (OR=3,20; IC 95%: 0,89-11,4), mientras que IGFBP-3 se asoció con una reducción significativa en el riesgo (OR=0,25; IC 95%: 0,08-0,81)³³. Roberts y colaboradores no hallaron asociación de IGF-1 con HPB, pero sí observaron una relación inversa con IGFBP-3 sugerente³⁴. Nuestros resultados son concordantes con el aumento de IGF-1 en los pacientes con HPB.

La hiperinsulinemia es una condición en la que aumentan la insulina libre y el IGF-1 en el suero^{4,35} y se asocia con un mayor riesgo de HPB³². Los productos derivados de hierbas, como extracto de licopeno o *saw palmetto*, que se conoce que inhiben IGF-1, poseen efecto inhibitor del crecimiento sobre la próstata^{36,37}. Los IGF se unen al receptor de insulina y median sus efectos metabólicos y mitogénicos^{38,39}. El receptor de insulina muestra gran similitud con el de IGF R⁴⁰ y los IGF son similares en su estructura a la proinsulina⁴¹. Esto plantea la posibilidad de unión de la insulina al receptor de IGF-1, activándolo, en la hiperinsulinemia. Nuestros resultados muestran que tanto la insulina, como el índice HOMA, indicador de resistencia a la insulina, fueron más elevados en los pacientes con HPB, en relación con el grupo C y CaP, en concordancia con la relación entre IGF-1, hiperinsulinemia y HPB.

La resistencia a la insulina es una condición en la que niveles normales de insulina provocan una respuesta subnormal. Se asocia con trastornos tales como la obesidad, la dislipidemia, glucosa elevada en ayuno, hiperinsulinemia e hipertensión. Además de la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, los pacientes con síndrome de resistencia a la insulina presentan un mayor riesgo de HPB⁴².

La hiperinsulinemia se produce por el aumento compensatorio en el nivel de insulina, que genera la hiperglucemia; se conoce que ésta tiene efectos estimulantes del crecimiento⁴³. La insulina tiene efecto en la proliferación de células epiteliales de la próstata⁴⁴.

Por su parte, los trastornos relacionados con la resistencia a la insulina tienen gran implicancia en la patogénesis de la HPB. La obesidad ha sido implicada en su etiología, debido a su influencia en el metabolismo y cambios endócrinos. Por cierto, hallazgos recientes indican que la obesidad aumenta sustancialmente el riesgo de HPB⁴⁵. La obesidad central es mejor predictor que la obesidad

general de LUTS⁴⁶. La glucemia en ayunas elevada se ha encontrado con mayor frecuencia en los pacientes con alto índice cintura-cadera¹⁷. La obesidad puede aumentar el crecimiento de la próstata, ya sea por los siguientes: 1) la promoción del desarrollo de resistencia a la insulina, con la hiperinsulinemia resultante; o 2) el aumento de la conversión de andrógenos a estrógenos.

La dislipidemia es una parte integral del síndrome de resistencia a la insulina⁴⁷. La asociación HPB-hiperlipidemia es observada con frecuencia. Los resultados epidemiológicos apoyan la relación entre la dislipidemia y la hiperplasia prostática⁴⁸.

La hipertensión arterial, con la hiperactividad simpática a la que se asocia, ha sido demostrada en estudios epidemiológicos que se relaciona con los LUTS⁴⁹. Los hombres hipertensos son más propensos a sufrir una intervención quirúrgica por HPB⁵⁰. Estudios experimentales en ratas hipertensas han demostrado en éstas mayor prevalencia de hiperplasia⁵¹.

Por su parte, los valores de SHBG en este trabajo no mostraron ninguna diferencia entre los grupos evaluados. Los niveles séricos de SHBG están influidos por diversos factores que pueden actuar aumentando o disminuyendo sus concentraciones. Por un lado, los andrógenos, la hiperinsulinemia y la obesidad disminuyen sus niveles, mientras que los estrógenos los aumentan. En este estudio se registró un aumento de las distintas fracciones de To en HPB y CaP, con un mayor grado de resistencia a la insulina sólo en HPB (disminuirían los valores de SHBG) y de un aumento de E2 en CaP (elevaría los valores de SHBG); esta heterogeneidad podría explicar que en el balance final las concentraciones de SHBG no mostraran diferencias en los tres grupos. A esto debe agregarse también el hecho de que el IMC fue similar en los tres grupos analizados.

Es biológicamente posible que la leptina pueda aumentar el riesgo de desarrollo de HBP, debido a su participación en la regulación del peso corporal. Sin embargo, los resultados son contradictorios en las publicaciones, incluso observando una disminución no significativa en el riesgo de HPB en los pacientes con niveles elevados de leptina⁵² en algunas o solamente falta de relación entre la leptina y la hiperplasia^{53,54}. En el presente estudio, tampoco se halló relación entre la leptina y el desarrollo de HPB. A su vez, tampoco se presentó relación entre

los niveles de leptina y el volumen prostático medido por ecografía transrectal.

Al subdividir cada grupo en base a la presencia o no de SM, se evidenció que la proporción de individuos con dicha patología fue similar en los tres grupos. En los tres grupos estudiados, los varones con SM presentaron mayores niveles de leptina, y menores niveles de To. Es interesante señalar que la SHBG disminuyó solamente en los individuos con HPB y SM; esto estaría en concordancia con el hecho de que los pacientes con HPB presentaron el mayor grado de resistencia a la insulina, situación en la que la SHBG disminuye.

CONCLUSIONES

Sustancias inductoras del crecimiento como IGF-1y la hiperinsulinemia participarían del aumento de crecimiento prostático y la producción de síntomas en el tracto urinario inferior. No obstante, se requieren nuevos estudios en pacientes con esta patología, que deben contemplar poblaciones con identidad genética, étnica y ambiental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Park YW, Kim SB, Kwon H, y cols. The relationship between lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and the number of components of metabolic syndrome. *Urology*. 2013 Sep; 82 (3): 674-9.
2. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol*. 2012 Mar; 61 (3): 560-70.
3. Lee YC, Liu CC, Juan YS, y cols. The impact of metabolic syndrome on the responsiveness to α 1-blocker in men with BPH/LUTS. *Int J Clin Pract*. 2013 Apr; 67 (4): 356-62.
4. Vikram A, Jena G, Ramarao P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: the connection. *Eur J of Pharm*. 2010 Sep; 641 (2-3): 75-81.
5. MacDonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int*. 2004 Dec; 94 (9): 1263-70.
6. Barry MJ, Fowler FJ Jr., O'Leary MP, y cols. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992 Nov; 148 (5): 1549-57.

7. Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, Schröder FH, Castro R. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur Urol*. 2009 Apr; 55 (4): 864-75.
8. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, y cols. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol*. 2011 Jul; 60 (1): 106-17.
9. Stattin P, Söderberg S, Hallmans G, y cols. Leptin is associated with increase prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar; 86 (3): 1341-5.
10. López Fontana CM, Maselli Artola ME, Di Milta Mónaco N, y cols. Influencia de la leptina y la adiponectina sobre el cáncer de próstata [Influence of leptin and adiponectin on prostate cancer]. *Arch Esp Urol*. 2009 Mar; 62 (2): 103-8.
11. Neuhaus ML, Schenk J, Song YJ, y cols. Insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and risk of benign prostate hyperplasia in the prostate cancer prevention trial. *Prostate*. 2008 Sep; 68 (13): 1477-86.
12. Kirby MG, Wagg A, Cardozo L, y cols. Overactive bladder: is there a link to the metabolic syndrome in men? *Neurourol Urodyn*. 2010 Nov; 29 (8): 1360-4.
13. Moul S, McVary KT. Lower urinary tract symptoms, obesity and the metabolic syndrome. *Curr Opin Urol*. 2010 Jan; 20 (1): 7-12.
14. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostate adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974 Jan; 111 (1): 58-64; Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992 Mar; 23 (3): 273-9.
15. Littrup PJ, Williams CR, Eggleston TK, Kane RA. Determination of prostate volume with transrectal US for cancer screening. Part II. Accuracy of in vitro and in vivo techniques. *Radiology*. 1991 Apr; 179 (1): 49-53.
16. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Hipertensión Arterial. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez". *Rev Arg Cardiol*. 2013 Ago; 81 (S2):1-72.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May; 285 (19): 2486-97.
18. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul; 28 (7): 412-9.
19. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct; 84 (10): 3666-72.
20. Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990 Aug; 17 (3):461-75.
21. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, y cols. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul; 91 (7): 2562-8.
22. Pollak M. Insulin-like growth factors and prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001; 23 (1): 59-66.
23. Giovannucci E, Pollak M, Liu Y, y cols. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. 2003 Feb; 12 (2): 84-9.
24. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2004 Jul; 4 (7): 505-18.
25. Holmes MD, Pollak MN, Hankinson SE. Lifestyle correlations of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Sep; 11 (9): 862-7.
26. Yu H, Rohan T. Role of insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Sep; 92 (18): 1472-89.
27. Cohen P, Peehl DM, Lamson G, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins in primary cultures of prostate epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Aug; 93 (2): 401-7.
28. Boudon C, Rodier G, Lechevallier E, Mottet N, Barenton B, Sultan C. Secretion of insulin-like growth factors and their binding proteins by human normal and hyperplastic prostatic cells in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Feb; 81 (2): 612-7.
29. Colao A, Marzullo P, Spiezia S, y cols. Effect of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I on prostate diseases: an ultrasonographic and endocrine study in acromegaly, GH deficiency, and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jun; 84 (6):1986-91.
30. Colao A, Marzullo P, Spiezia S, y cols. Effect of two years of growth hormone and insulin-like growth factor-I suppression on prostate diseases in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct; 85 (10): 3754-61.

31. Colao A, Spiezia S, Di Somma C, y cols. Effect of GH and/or testosterone deficiency on the prostate: an ultrasonographic and endocrine study in GH-deficient adult patients. *Eur J Endocrinol.* 2000 Jul; 143 (1): 61-9.
32. Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, y cols. Insulin-like growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2002 Jul; 52 (2): 98-105.
33. Rohrmann S, Giovannucci E, Smit E, Platz EA. Association of IGF-1 and IGFBP-3 with lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prostate.* 2007 Nov; 67 (15): 1693-8.
34. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, y cols. Insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and urologic measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol.* 2003 May; 167 (9): 784-91.
35. Nam SY, Lee EJ, Kim KR, y cols. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997 May; 21 (5): 355-9.
36. Wadsworth TL, Carroll JM, Mallinson RA, Roberts CT Jr, Roselli CE. Saw palmetto extract suppresses insulin-like growth factor-I signaling and induces stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase phosphorylation in human prostate epithelial cells. *Endocrinology.* 2004 Jul; 145 (7): 3205-14.
37. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys.* 2004 Oct; 430 (1): 127-34.
38. Belfiore A, Frasca F. IGF and insulin receptor signaling in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2008 Dec; 13 (4): 381-406.
39. Li G, Barrett EJ, Wang H, Chai W, Liu Z. Insulin at physiological concentrations selectively activates insulin but not insulin-like growth factor I (IGF-I) or insulin/IGF-I hybrid receptors in endothelial cells. *Endocrinology.* 2005 Nov; 146 (11): 4690-6.
40. Ullrich A, Gray A, Tam, AW, y cols. Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity. *EMBO J.* 1986 Oct; 5 (10): 2503-12.
41. Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol.* 1993; 55: 131-53.
42. Kasturi S, Russell S, McVary KT. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep.* 2006 Jul; 7 (4): 288-92.
43. McKeehan WL, Adams PS, Rosser MP. Direct mitogenic effects of insulin, epidermal growth factor, glucocorticoid, cholera toxin, unknown pituitary factors and possibly prolactin, but not androgen, on normal rat prostate epithelial cells in serum-free, primary cell culture. *Cancer Res.* 1984 May; 44 (5): 1998-2010.
44. Vikram A, Jena GB, Ramarao P. Increased cell proliferation and contractility of prostate in insulin resistant rats: linking hyperinsulinemia with benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2010 Jan; 70 (1): 79-89.
45. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, y cols. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul; 91 (7): 2562-8.
46. Lee SH, Kim JC, Lee JY, y cols. Effects of obesity on lower urinary tract symptoms in Korean BPH patients. *Asian J Androl.* 2009 Nov; 11 (6): 663-8.
47. Cohn G, Valdes G, Capuzzi DM. Pathophysiology and treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. *Curr Cardiol Rep.* 2001 Sep; 3 (5): 416-23.
48. Nandeeshha, H, Koner BC, Dorairajan LN, Sen SK. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clin Chim Acta.* 2006 Aug; 370 (1): 89-93.
49. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005 Oct; 174 (4 Pt 1): 1327-433.
50. Yang MG, Zhao XK. Progress in the studies of alpha1-adrenoceptor blocker for concurrent benign prostatic hyperplasia and hypertension. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2007 Sep; 13 (9): 830-4.
51. Golomb E, Rosenzweig N, Eilam R, Abramovici A. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. *J Androl.* 2000 Jan-Feb; 21 (1): 58-64.
52. Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT, y cols. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2002 Aug; 168 (2): 599-604.
53. Lagiou P, Signorello LB, Trichopoulos D, Tzonou A, Trichopoulou A, Mantzoros CS. Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer.* 1998 Mar; 76 (1): 25-8.
54. Schenk JM, Kristal AR, Neuhaus ML, y cols. Serum adiponectin, C-peptide and leptin and risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prostate.* 2009 Sep; 69 (12): 1303-11.