

Diabetes y cáncer de próstata, una relación ambigua de dos patologías de alta prevalencia mundial

Diabetes and prostate cancer, an ambiguous relationship of two pathologies of high world prevalence

Carlos Buso,¹ Martín Maraschio,² Analia Adad,³ Cintia Cela,⁴ Eugenia Croxatto,⁵ Juliana Figueroa,⁶ Claudia Folino,⁷ Daniela Maltagliatti,⁸ Carlos Markmann,⁹ Andrea Miranda,¹⁰ Mariana Ojeda,¹¹ Silvina Pozniak,¹² Claudia Sanjorge,¹³ Alicia Sarmiento,¹⁴ Dana Sobol,¹⁵ Claudio Graziano,¹⁶ Walter De Bonis¹⁶

1- Médico de Planta, Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2- Jefe del Servicio de Clínica Médica, Hospital de Azul, Azul, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

3- Jefa de Internación de Clínica Médica, Hospital Julio Méndez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

4- Médica de Planta, Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Naval Cirujano Dr. Pedro Mallo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

5- Médica de Planta, Servicio de Clínica Médica, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

6- Médica de Planta e instructora de residentes, Hospital Julio C. Ferrando, Chaco, Argentina.

7- Médica de Planta, Unidad Metabólica, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

8- Médica de Planta, Servicio de Patología Mamaria, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

9- Jefe de Consultorios Externos, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

10- Médica de Planta, Unidad de Diabetología, Policlínico Municipal Sofía T. de Santamarina, Monte Grande, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

11- Directora del Programa de Diabetes, Ministerio de Salud Pública, Chaco, Argentina.

12- Médica de Planta, Consultorios ENDO, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

13- Médica de Planta, Unidad Endocrinología, Sector Diabetes, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

14- Médica de Planta, Servicio de Endocrinología y Diabetes, Centro de Salud N.º 41 (Tres Cerritos) y Centro de Salud N.º 1 (Villa Primavera), Salta, Argentina.

15- Médica de Planta, Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

16- Médico de Planta del Servicio de Urología del Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la relación fisiopatológica entre Diabetes y Cáncer de Próstata.

Material y Método: Se realizó una revisión de trabajos multicéntricos y meta análisis utilizando como motor de búsqueda la base de datos de Medline.

Resultados: El déficit de la señal insulínica, la disminución de los niveles de testosterona (hipogonadismo), la mayor biodisponibilidad de IGF 1 y los niveles de Leptina, serían algunos de los factores involucrados en la relación fisiopatológica entre la Diabetes Mellitus y el Cáncer de Próstata. Se observó que un pobre control glucémico (A1c mayor a 6,5%) está asociado a mayor mortalidad general, mayor tasa de complicaciones postoperatorias y mayor tasa de recidiva tumoral. Por lo tanto, el adecuado control glucémico es clave antes, durante y después del tratamiento del Cáncer de Próstata, debido que influye en la evolución y el pronóstico del mismo.

Conclusiones: Existe una asociación fisiopatológica entre Diabetes Mellitus (DM) y Cáncer de Próstata (CaP). Dicha relación no muestra diferencias si se analiza la edad del paciente o el tiempo de evolución de la DM. El control glucémico incide de manera directa en el pronóstico del CaP, por cuanto resulta mandatorio un adecuado abordaje clínico-nutricional en esta patología de relación dual.

Palabras Claves: Cáncer, Próstata, Diabetes Mellitus, Insulinorresistencia

ABSTRACT

Objective: To analyze the pathophysiological relationship between Diabetes and Prostate Cancer

Material and Method: A review of multicenter studies and meta-analysis was carried out using the Medline database.

Results: The insulin signal deficit, the decrease in testosterone levels (hypogonadism), the greater bioavailability of IGF 1 and Leptin levels, would be some of the factors involved in the pathophysiological relationship between Diabetes Mellitus and Cancer of Prostate. It was observed that poor glycemic control (A1c \geq 6.5%) is associated with higher overall mortality, a higher rate of postoperative complications, and a higher rate of tumor recurrence. Therefore, adequate glycemic control is fundamental before, during and after Prostate Cancer treatment, because it influences its evolution and prognosis.

Conclusion: There is a pathophysiological association between Diabetes Mellitus (DM) and Prostate Cancer (PCa). This relationship does not show differences if the age of the patient or the time of evolution of DM is analyzed. Glycemic control directly affects the prognosis of PCa, that's why an adequate clinical-nutritional approach is mandatory in this dual-relationship pathology.

Key Words: Prostate Cancer, Diabetes Mellitus, Insulin resistance

EPIDEMIOLOGÍA

El Cáncer de Próstata (CaP) y la Diabetes *Mellitus* (DM) son dos patologías con elevada incidencia y prevalencia a nivel mundial, y constituyen un verdadero problema de salud pública.^{1,2}

El CaP es el segundo tipo de cáncer en orden de frecuencia en el varón y el sexto cuando se analiza la causa de muerte por cáncer en el mundo. Es común en varones mayores de 65 años y raro en varones menores de 40 años. Los factores de riesgo incluyen: edad, historial familiar y etnia.²

Por su parte, la DM es una enfermedad crónica evolutiva, considerada actualmente una pandemia y con datos nada alentadores, que muestran un crecimiento exponencial.^{3,13}

Los estudios de investigación evidencian que la DM se relaciona de manera inversa con el riesgo de CaP, y dicha relación es estadísticamente significativa.¹ En un estudio en el que se utilizó la base de

datos de CaP de Suecia y el Registro Nacional de Diabetes, Fall et al. informaron un riesgo reducido de CaP en todas las categorías de riesgo (OR = 0,80, IC del 95% = 0,76-0,86) para varones con DM2 en comparación con varones sin DM2, especialmente CaP de bajo riesgo (OR = 0,71, IC del 95% = 0,64-0,80). Los resultados demuestran también una disminución persistente del riesgo de CaP para todos los pacientes que utilizan medicamentos antidiabéticos, sin importar la duración del tratamiento. Dada la prevalencia de DM2 en todo el mundo, es importante tener en cuenta que tanto la enfermedad *per se* como su tratamiento pueden proteger a algunos varones del CaP, aunque no necesariamente de desarrollar enfermedad de alto riesgo.²

Por otra parte, es de destacar que la DM no tiene un impacto negativo en la supervivencia de pacientes con CaP. Además, ni el CaP ni su tratamiento afectan el control glucémico.⁴

Riesgo relativo de tumores en varones con diabetes *mellitus*

TIPO DE TUMOR	RIESGO RELATIVO (RR)	IC DEL 95%
PRÓSTATA	0,81	0,76-0,93
LINFOMAS	0,98	0,79-1,22
VEJIGA	1,24	1,08-1,42
COLORRECTAL	1,29	1,15-1,44
BILIARES	1,31	1,17-1,47
PÁNCREAS	1,73	1,59-1,88
HÍGADO	2,10	1,59-2,78

Modificado de Duarte et al.⁶

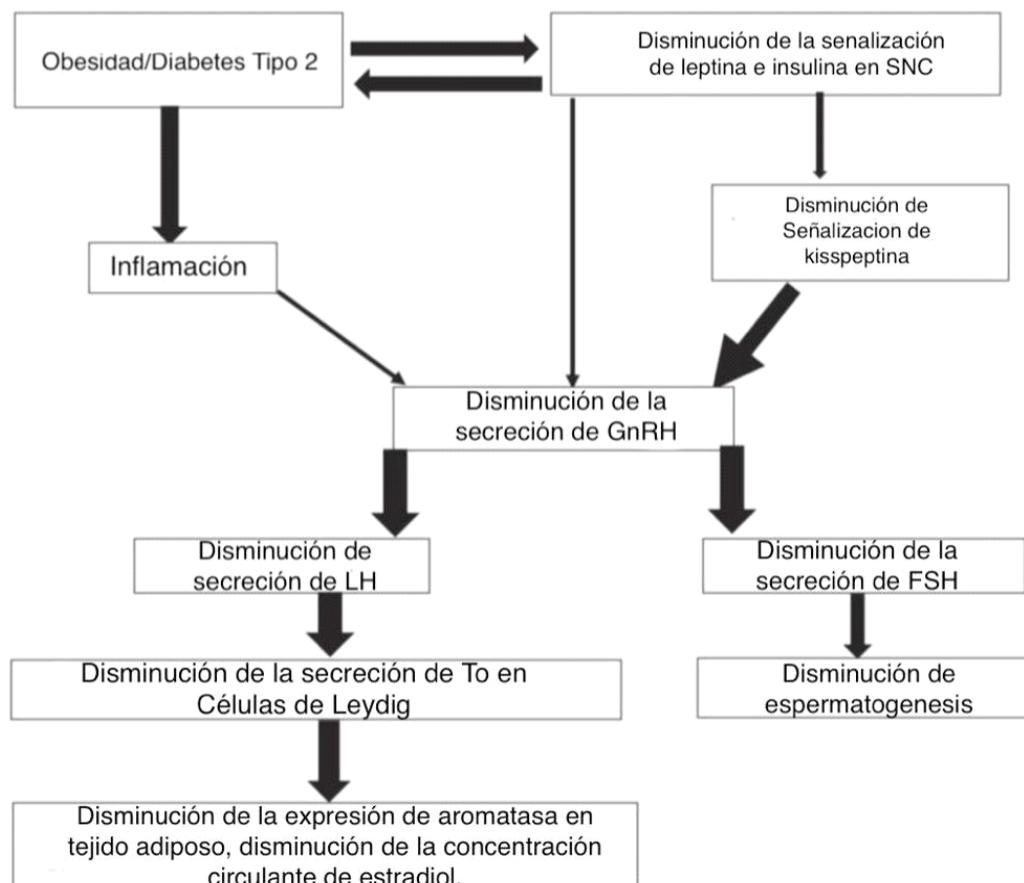
Fisiopatología y relación entre cáncer de próstata y diabetes *mellitus*

Se estima que el riesgo de padecer CaP en los sujetos con DM es de 16% a 26% menor que en los varones no diabéticos.⁷ Este efecto protector de la DM se debería a cambios fisiopatológicos metabólicos y hormonales, principalmente asociados al déficit de la señal insulínica y al hipogonadismo.⁸ Por otro lado, en los varones, con la edad, los niveles de testosterona disminuyen y la incidencia de CaP aumenta. De hecho, la relación entre niveles más bajos de testosterona en

pacientes con DM2 podrían explicarse por el hecho de que esta es una enfermedad que afecta principalmente a los mayores y que, con el aumento de la edad, disminuyen los niveles fisiológicos de testosterona.⁵

En la DM2, se describe un componente de la IR (Insulinorresistencia) que conduce a la hiperinsulinemia como intento de superarla y controlar los niveles de glucemia. La falta de un adecuado control glucémico lleva a que los niveles de insulina y testosterona disminuyan y, con ello, a un menor efecto trófico a nivel prostático.⁸

Figura 1: Hipogonadismo en hombres con diabetes



Modificado de Dhindsa S, et al.³

La insulina está asociada al crecimiento de células prostáticas tanto normales como malignas, pero la disminución de la señal insulínica puede tener un efecto inhibitorio en el desarrollo de células cancerosas,¹¹ por lo que la hiperinsulinemia y la IR con alteración de la vía del IGF1 (factor de crecimiento similar a la insulina) y la disminución en la concentración de testosterona serían los mediadores intervinientes en esta reducción del riesgo y no la insulina propiamente dicha.⁵

La evidencia sostiene que los niveles elevados de testosterona aumentan el riesgo de CaP; la testosterona es convertida en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona, y tanto la testosterona como la dihidrotestosterona aumentan la proliferación de las células prostáticas tanto normales como malignas.¹⁴ La testosterona aumentaría 2,34 veces el riesgo de desarrollo de CaP debido a efectos sobre el ADN, aumentando la transcripción y probable-

mente la proliferación de células malignas. Estudios realizados en animales y en humanos sugieren que los pacientes con DM presentan niveles de testosterona bajos con disminución del riesgo de la aparición de CaP.^{3,14}

Sumado a lo descripto, la disminución de la señal insulínica prolongada llevaría a una reducción en los niveles de leptina, hormona producida por el tejido adiposo, que regula la utilización de la energía corporal y está potencialmente asociada a un mayor riesgo de CaP.¹¹ Los varones con tumores de próstata grandes tienen concentraciones de leptina en plasma más altas en comparación con aquellos con tumores pequeños. Varios trabajos han informado que en DM1 y 2 los niveles circulantes de leptina disminuyen drásticamente. De todos modos, el rol exacto de la leptina en esta patología continúa sin aclararse.⁵

Otra causa por la cual el déficit de señal insulínica llevaría a una menor aparición de CaP es que limita la biodisponibilidad del IGF-1 que, cuando se une a su receptor, estimula la proliferación de células prostáticas malignas.¹¹

La asociación inversa entre DM y CaP ha sido también relacionada con la presencia de factores que influyen independientemente en ambas patologías, como el cambio de estilo de vida y las modificaciones en el plan alimentario, con reemplazo de alimentos que contienen nutrientes que disminuyen el estado proinflamatorio y oncogénico. Además, es muy frecuente que los sujetos con DM estén tratados con otros fármacos, como las estatinas, que pueden tener un rol adicional en el potencial desarrollo del CaP, aunque se requiere realizar más estudios para confirmar esta hipótesis.^{1,18,19}

Algunos estudios han encontrado una relación entre la expresión de algunos genes y la relación entre CaP y DM, como son *HNF1B* y *JAZF1*, pero su rol también es poco claro todavía.⁵

También las complicaciones microvasculares podrían causar disfunción microvascular e isquemia tisular en las células prostáticas con limitación de su crecimiento.⁵

Aunque en adultos la relación inversa entre DM y CaP es independiente del IMC (Índice de Masa Corporal), en preadultos la obesidad se relaciona con niveles bajos de testosterona, lo cual tendría un efecto protector en relación con la evolución del CaP, y esto podría influir en etapas posteriores de la vida.¹ La reducción de la ingesta energética de grasas, la ingesta limitada de grasas saturadas y ácidos grasos y el consumo de ácidos grasos omega-3, que son comúnmente recomendados para pacientes con DM, también podrían tener un papel preventivo contra la iniciación y recurrencia del CaP. La recomendación de ingerir grandes cantidades de vegetales y frutas, de granos integrales y de algunos suplementos antioxidantes también es un enfoque común en el manejo de la DM, que podría tener un papel importante en la prevención del CaP.⁵

En general, la relación entre la DM y la agresividad del CaP no es consistente. Se postula que la DM

tiene menos efecto protector contra las etapas agresivas o avanzadas de esta enfermedad. Una posible explicación de este fenómeno es que la DM podría tener un papel protector en la fase de iniciación, pero no en la fase de progresión del CaP.⁵

Existe también menor tasa de detección de CaP entre individuos con DM2, que podría deberse a la asociación entre DM2 y el aumento de la masa de grasa corporal con la reducción de los niveles de andrógenos, lo que podría dar lugar a niveles más bajos de PSA (*Prostate-Specific Antigen*, 'antígeno prostático específico') en suero debido a que el nivel de testosterona controla la producción de PSA.^{6,9,10}

Esta asociación inversa entre DM y CaP aparentemente no está relacionada con la edad del paciente con DM ni con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de esta.²

Control glucémico al momento del diagnóstico de cáncer de próstata y luego de la prostatectomía radical

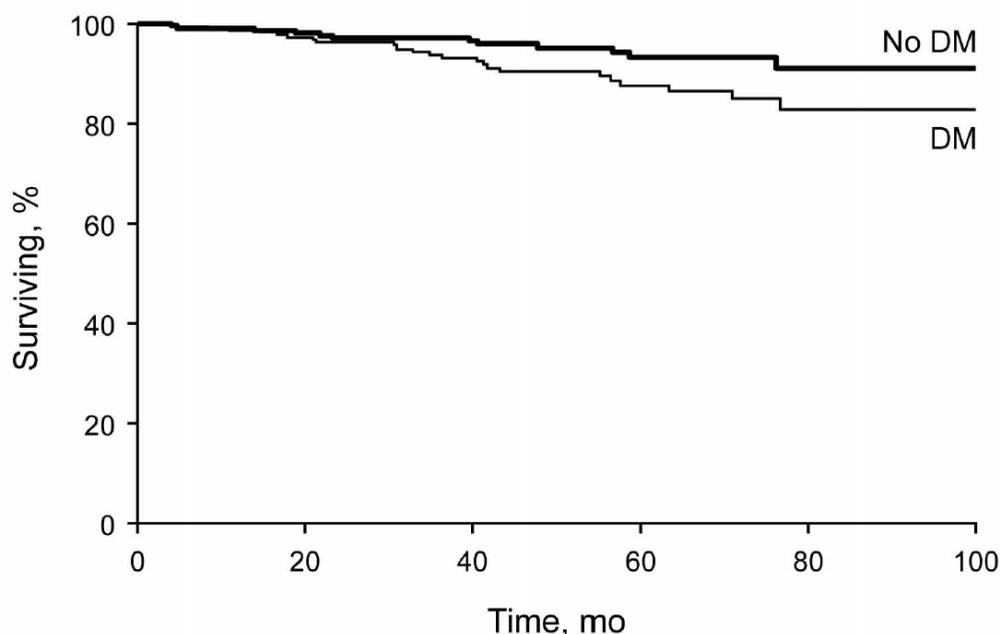
No se evidenció una diferencia significativa en cuanto a los resultados post Prostatectomía Radical (PR) cuando se compararon pacientes con DM o sin esta; pero, luego de la PR, se comprobó una significativa diferencia entre los pacientes con un pobre control glucémico, representado por una A1c elevada (igual o mayor de 6,5%), con peor evolución clínica, márgenes de resección positivos, metástasis e invasión de ganglios linfáticos cuando se los comparó con aquellos pacientes con buen control glucémico y A1c baja (menor de 6,5%).^{1,15} Los pacientes con A1c elevada tienen un mayor riesgo de recidiva luego de la PR, evidenciada por un nivel de PSA mayor de 0,2 ng/ml medido en 2 oportunidades consecutivas postPR.^{1,15}

Un adecuado control glucémico es un factor significativo que influye en los resultados oncológicos luego de la PR.¹ No es un dato menor que los pacientes con glucemias iguales o mayores de 100 mg/dl tienen un 50% de aumento de riesgo de recurrencia de CaP, y la hiperglucemia ha tenido una correlación directa y significativa con la mortalidad por CaP.^{1,15} Son varias las hipótesis que sugieren los mecanismos

subyacentes por los cuales el pobre control glucémico influye en la evolución y pronóstico del CaP; las células malignas usan más glucosa que las células normales, la presencia de hiperglucemia puede llevar a la hiperinsulinemia con activación de la vía del IGF-1 y generar así una forma más agresiva de CaP. Por otro lado, la hiperglucemia lleva a la aparición de glucotoxicidad y peroxidación lipídica, que son genotóxicos, dañan el ADN y favorecen el desarrollo de células malignas. El pobre control glucémico podría alterar el uso de ácido ascórbico por parte de las células, lo que lleva a un estado de inmunodepresión. El estado inflamatorio crónico que presentan los pacientes con DM causa liberación de citoquinas, que promueven la progresión del CaP. Otro factor que se debe tener en cuenta es la relación de los niveles de A1c y de testosterona; varios estudios mostraron que niveles bajos de testosterona preoperatorios están relacionados con un peor pronóstico postoperatorio con mayor recurrencia del CaP.^{1,2,15}

El tratamiento con metformina por periodos prolongados no demostró mejorar el pronóstico o la sobrevida de los pacientes con CaP, luego de la PR.^{1,12,17,20}

Algunos estudios han sugerido un posible sinergismo entre el tratamiento con metformina y la radioterapia, dado que ambas afectan la vía de la AMP Kinasay el mTOR, que disminuyen el crecimiento celular y la progresión del cáncer. Además, investigaciones preclínicas sugieren que la metformina inhibe el crecimiento de las células malignas en el CaP avanzado y mejora así la sobrevida de los pacientes. Estos resultados controvertidos sobre el efecto de la metformina en el CaP requieren más estudios randomizados y prospectivos, que incluyan variables como el uso concomitante de otros fármacos y otras comorbilidades.^{1,4,12,17,20}



Modificado de Karlin NJ, et al.⁴

De todo lo expuesto se desprende que resulta fundamental un adecuado control glucémico antes, durante y después del tratamiento del CaP, conforme dicho control influye en la evolución y en el pronóstico de esta enfermedad. Esto a menudo implica el

uso de insulina, sobre todo en el período de tratamiento oncológico activo.^{1,16}

Resulta fundamental la sospecha y el diagnóstico oportuno de cáncer en un paciente con DM con antecedentes de buen control glucémico, que presenta

valores de hiperglucemia sin detectar otros factores que puedan producirla, dado que el adecuado control glucémico dentro de los 30 días modifica el porcentaje de éxito terapéutico de manera significativa.^{1,16}

CONCLUSIONES

Existe una asociación inversa entre la DM y el CaP. Esta relación implica un déficit de la señal insulínica, una disminución de la testosterona (hipogonadismo) y biodisponibilidad de IGF1 y de niveles de leptina. La relación entre el CaP y la DM no muestra asociación con la edad del paciente con DM ni con el tiempo de evolución de la DM. Los

resultados luego de la PR, en cuanto a la evolución y el pronóstico, no fueron diferentes en sujetos con DM o en aquellos sin esta enfermedad; sin embargo, un pobre control glucémico (A1c >6,5%) está asociado a mayor mortalidad general, mayor tasa de complicaciones postoperatorias y mayor tasa de recidiva. El adecuado control glucémico es clave antes, durante y después del tratamiento del CaP, debido a que influye en la evolución y el pronóstico de esta enfermedad. Ante la sospecha de CaP en un paciente con DM, resulta mandatorio asegurar un buen control glucémico temprano a los fines de obtener los beneficios en cualquiera de las modalidades de tratamiento oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Lee H, Kuk H, Byun SS, et al. Preoperative glycemic control status as a significant predictor of biochemical recurrence in prostate cancer patient after radical prostatectomy. *Plos One*. 2015 Apr 21; 10 (4): e0124761.
- 2) Lin E, Garmo H, Van Hemelrijck M, et al. Association of type 2 diabetes mellitus and antidiabetic medication with risk of prostate cancer: a population-based case control study. *BMC Cancer*. 2020; 20: 551.
- 3) Dhindsa S, Ghanim H, Botra M, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41 (7): 1516-1525.
- 4) Karlin NJ, Amin SB, Verona PM. Coexisting prostate cancer and diabetes mellitus: implications for patient outcomes and care. *Endocr Pract*. 2017; 23 (7): 816-821.
- 5) Rastmanesh R, Hejazi J, Marotta F, et al. Type 2 diabetes: a protective factor for prostate cancer? An overview of proposed mechanisms. *Clin Genitourin Cancer*. 2015; 12 (3): 1438.
- 6) Duarte MJ, Romero FS, Espinosa LRF, et al. Diabetes y cáncer ¿es real la asociación? *Med Int Méx*. 2016; 32 (3): 318-329.
- 7) Tsilidis KK, Allen NE, Appleby PN, et al. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2015; 136: 372-81.
- 8) Haggström C, Van Hemelrijck M, Garmo H, et al. Heterogeneity in risk of prostate cancer: A Swedish population-based cohort study of competing risks and Type 2 diabetes mellitus. *Int J Cancer*. 2018; 143, 1868-1875.
- 9) Bernal-Soriano M, Lumbreras B, Hernández-Aguado I, et al. Untangling the association between prostate-specific antigen and diabetes: a systematic review and meta-analysis, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* (published online ahead of print 2020), 000010151520200145.
- 10) Haghsheno MA, Hammarsten J, Pecker R, et al. Men with type 2 diabetes mellitus have a lower detection rate of prostate cancer. *Int J Urol*. 2020. doi:10.1111/iju.14304.
- 11) Pontes Antunes H, Teixeira R, Carvalho JA, et al. Diabetes mellitus and prostate cancer metabolism: Is there a relationship? *Arch Ital Urol Androl*. 2018 Sep 30; 90 (3): 184-190.
- 12) Haggstrom C, Van Hemelrijck M, Zethelius B, et al. Prospective study of Type 2 Diabetes Mellitus,

- anti-diabetic drugs, and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2016; 140: 611-7.
- 13) Moller H, Roswall N, Van Hemelrijck M, et al. Prostate cancer incidence, clinical stage and survival in relation to obesity: A prospective cohort study in Denmark. *Int J Cancer*. 2015; 136: 1940-7.
 - 14) Loeb S, Folkvaljon Y, Damber JE, et al. Testosterone replacement therapy and risk of favorable and aggressive prostate cancer. *JCO*. 2017; 35: 1430-6.
 - 15) Crawley D, Garmo H, Rudman S, et al. Association between type 2 diabetes, curative treatment and survival in men with intermediate and high risk localized prostate cancer. *BJU Int*. 2018; 121: 209-16.
 - 16) Crawley D, Garmo H, Rudman S, et al. Does a prostate cancer diagnosis affect management of pre-existing diabetes? Results from PCBaSe Sweden: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2018; 8 (3): e020787.
 - 17) Pircher A, Zieher M, Eigentler A, et al. Antidiabetic drugs influence molecular mechanisms in prostate cancer. *Cancer Biol Ther*. 2018; 19 (12): 1153-61.
 - 18) Nordstrom T, Clements M, Karlsson R, et al. The risk of prostate cancer for men on aspirin, statin or anti-diabetic medications. *Europ J Cancer*. 2015; 51 (6): 725-33.
 - 19) Haring A, Murtola TJ, Talala K, et al. Antidiabetic drug use and prostate cancer risk in the Finnish randomized study of screening for prostate Cancer. *Scand J Urol*. 2017; 51 (1): 5-12.
 - 20) Raval AD, Mattes MD, Madhavan S, et al. Association between metformin use and Cancer stage at diagnosis among elderly Medicare beneficiaries with preexisting type 2 diabetes mellitus and incident prostate Cancer. *J Diab Res*. 2016; 2016: 2656814.
 - 21) Lee J, Giovannucci E, Jeon JY. Diabetes and mortality in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Springerplus*. 2016; 5: 1548.