

¿Es la Diabetes Mellitus Tipo 2 un Factor Protector Contra el Cáncer de Próstata? - Estudio de Casos y Controles en el Área de Consulta Externa de Urología del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo Durante el Período de Enero del 2012 a Junio del 2012.

Edgar Suquilanda Piedra.

Resumen:

Introducción: Tanto la diabetes mellitus como el cáncer de próstata son enfermedades crónicas y muy comunes en la población masculina en edad avanzada y aunque parezca paradójico estudios recientes han encontrado una relación inversa entre estas ellas, alegando que la diabetes mellitus tipo 2 actuaría más bien un factor protector para Cáncer de Próstata ^{4,5}, es por ello que mediante este estudio lo que se trata de buscar es si la diabetes mellitus se comporta como un factor protector para el cáncer de próstata en la población ecuatoriana y determinar también la prevalencia de este cáncer. **Metodología:** Se trata de un estudio de casos y controles en el cual se tomara una muestra de pacientes con diagnóstico de Cáncer de próstata de la consulta externa de urología en el Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo en el período de Enero del 2012 a Junio del 2012 y se los compara con un grupo control que no presenta cáncer de próstata, pero sí otros tipos de cáncer. Se obtuvo una muestra de 144 pacientes tanto para el grupo control como para el grupo de los casos, de estos la población elegible que cumplían con los criterios de inclusión fue de 130 pacientes para los casos y en los controles se mantuvo en 144. **Resultados:** Se obtuvo un odds ratio = 0.3558 por lo que el factor de riesgo que es la diabetes mellitus tipo 2 no se relaciona con el cáncer de próstata, pudiendo presumir que la diabetes mellitus puede ser un factor protector para el cáncer de próstata. Un valor $P=0.0005$ por lo que el resultado de la OR concluye que se rechaza la hipótesis nula que establece que no hay relación entre la diabetes mellitus II y el cáncer de próstata. **Discusión:** Se encontró que los pacientes diabéticos tipo 2 tienen un 65% de reducción de padecer cáncer de próstata (OR= 0.35; IC 95%= 0.21-0.61; $p= 0.0005$) lo cual se relaciona con estudios

como el realizado por Emma L. Turner & Col con un 22% de reducción del riesgo de cáncer de próstata asociado a diabetes (odds ratio = 0.78; 95%IC: 0.61–0.99)⁷, otros estudios en los cuales también se evidenciaron esta relación inversa fueron en los realizados por Jocelyn S. Kasper & Col en el compararon hombres con cáncer de próstata con diabetes y sin diabetes obteniéndose (HR=0.83; IC 95%: 0.74, 0.94)⁵.

Conclusión: Se pudo demostrar mediante este estudio que la diabetes participaría como un factor protector para el cáncer de próstata, y si esto llega a ser cierto se esperaría que la incidencia de cáncer de próstata disminuya ya que la diabetes es una enfermedad que va en aumento a nivel mundial.

Summary:

Introduction: Both diabetes mellitus and prostate cancer are chronic and common diseases in the elderly male population and paradoxically recent studies have found an inverse relationship between these them, claiming that the type 2 diabetes mellitus clerk rather a protective factor for Prostate Cancer ^{4,5}, which is why this study through what you are seeking is whether diabetes mellitus acts as a protective factor for prostate cancer in the Ecuadorian population and to determine the prevalence of this cancer.

Methodology: This is a case-control study in which a sample of patients diagnosed with cancer take Prostate urology outpatient Teodoro Maldonado Carbo in the Regional Hospital in the period from January 2012 to June 2012 and compared with a control having no group of prostate cancer, but other cancers. A sample of 144 patients for both the control group and the group of cases, these eligible population who met the inclusion criteria was 130 patients for cases and controls remained at 144 Obtained. **Results:** an odds ratio = 0.3558 so the risk factor is diabetes mellitus type 2 is not associated with prostate cancer, can presume that diabetes mellitus may be protective for prostate cancer factor was obtained. A P-value = 0.0005 so the result of the OR concludes that the null hypothesis which states that there is no relationship between diabetes mellitus and prostate cancer is rejected. **Discussion:** We found that type 2 diabetic

patients have a 65 % reduction of prostate cancer (OR = 0.35 , 95% CI = 0.21 to 0.61 , P = 0.0005) which is related to studies like the one conducted by Emma L . & Col Turner with a 22% reduced risk of prostate cancer associated with diabetes (odds ratio = 0.78 , 95% CI : 0.61 to 0.99), 7 other studies in which this inverse relationship has also been demonstrated in the conducted by Jocelyn S. Kasper & Col compared in men with prostate cancer with diabetes without obtaining diabetes (HR = 0.83 , 95% CI : 0.74 , 0.94) 5.

Conclusion: It could be shown by this study that diabetes participate as a protector for prostate cancer factor , and if this becomes true one would expect the incidence of prostate cancer decreases because diabetes is a disease that is increasing worldwide.

Introducción:

El cáncer de próstata (CaP) de acuerdo al estudio GLOBOCAN realizado en el 2012, reportó que es el cáncer mas común en el hombre ocupando el primer lugar y es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en el mundo, siendo la sexta causa de muerte por cáncer en varones¹. Su diagnóstico temprano comprende un ensayo de PSA, tacto rectal y biopsia guiada por ecografía transrectal de la próstata. El PSA sigue siendo la herramienta más importante para la investigación y el manejo de los pacientes con sospecha de cáncer de próstata o si este ya es confirmado, pero el diagnóstico definitivo lo da el estudio anatomopatológico.²

Se recomienda que la edad óptima para comenzar las pruebas de tamizaje de CaP es a partir de los 50 años en los hombres con más de 10 años de esperanza de vida, y a la edad de 45 años en los hombres con un historial familiar de cáncer de próstata .³ Otra de las enfermedades que afecta actualmente a la población mundial es la diabetes mellitus tipo 2, la cual esta bien definida por la OMS como la utilización ineficaz de la insulina, este tipo representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física. Ambas enfermedades son crónicas y muy comunes en la

población masculina en edad avanzada y aunque parezca paradójico estudios recientes han encontrado una relación inversa entre estas, alegando que la diabetes mellitus tipo 2 actuaría más bien un factor protector para Cáncer de Próstata. El mecanismo no se conoce con exactitud y se sigue investigando su mecanismo biológico pero se ha encontrado que los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 tienen valores de PSA menores que aquellos que no tienen diabetes mellitus 2 y esto se vería influenciado en las cantidades de insulina la cual actuaría como un factor estimulante para el crecimiento de esta neoplasia^{4,5}, es por ello que mediante este estudio lo que se trata de buscar si la diabetes mellitus se comporta como un factor protector para el cáncer de próstata en la población ecuatoriana.

Metodología:

Se trata de un estudio de casos y controles en el cual se tomara una muestra de pacientes con diagnóstico de Cáncer de próstata de la consulta externa de urología en el Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo en el período de Enero del 2012 a Junio del 2012 y una muestra para los controles de paciente que no padecen de cáncer de próstata, pero padecen de otros tipos de cánceres como cáncer de colón, de pulmón, gástrico y de laringe. Se procedió a calcular el tamaño de la muestra usando los siguientes parámetros: prevalencia de diabetes mellitus en la población sana es de aproximadamente 6% con RR de 2.5, un nivel de seguridad del 95% y un nivel de potencia del 80%. El método de muestreo que se realizó fue aleatorio simple por medio del programa Microsoft Excel y la recolección de los datos se procedió a hacer mediante la revisión de historias clínicas sistematizadas, en el grupo de los casos es decir los pacientes con cáncer de próstata se buscó los datos necesarios para nuestro estudio y los criterios para seleccionar la muestra del grupo de los casos son:

Criterios de inclusión:

- Pacientes Hombres \geq 50 años
- Pacientes con Cáncer de próstata diagnosticados por biopsia

Criterios de exclusión:

- Pacientes Hombres < de 45 años.
- Pacientes que no tengan Cáncer de próstata.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata no confirmado con biopsia.

Para determinar el factor de riesgo de diabetes mellitus II se uso el siguiente criterio:

- Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus en tratamiento con endocrinología o con glicemias superiores a 126 mg/dl en ayunas en dos tomas diferentes.

Variables:

- Edad: \geq 50 años
- Diabetes: Es una variable cualitativa ordinal si tiene diabetes=1 y si no tiene diabetes=2
- Nivel del PSA: se expondrán los niveles de PSA de cada una de las personas del estudio para determinar los niveles de este con respecto a las personas diabéticas y las no diabéticas.
- Escala Gleason: En que estadio de la enfermedad se encuentran según la biopsia.
- Antecedentes patológicos: Verificar comorbilidades de los pacientes con cáncer de próstata además de la diabetes.
- Mortalidad: determinar el numero de personas fallecidas y las vivas

En cuanto a los controles los criterios son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Paciente hombres \geq 50 años
- Pacientes con cáncer confirmado de colón, pulmón, gástrico y de laringe.

Criterios de exclusión:

- Pacientes Hombres < de 50 años.

Para determinar el factor de riesgo de diabetes mellitus II se uso el siguiente criterio:

- Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus en tratamiento con endocrinología o con glicemias superiores a 126 mg/dl en ayunas en dos tomas diferentes.

Según los caculos del tamaño de la muestra, se obtuvo una muestra de 144 pacientes tanto para el grupo control como para el grupo de los casos, de estos la población elegible que cumplían con los criterios de inclusión fue de 130 pacientes para los casos y en los controles se mantuvo en 144.

Se procedió a organizar los datos obtenidos en tablas del programa Microsoft Excel de acuerdo a las variables ya expuestas. Una vez organizados estos datos se calculo por medio de formulas del programa los promedios , porcentajes, odss ratio, valor P e intervalo de confianza necesarios para nuestro estudio.

Resultados:

Se estudio una población total de 274 pacientes de los cuales 130 constituyeron el grupo de los casos y 144 el grupo control. La edad media para el grupo de los casos fue de 76.3 años con una desviación estándar de ± 8.38 y la edad media en el grupo control fue de 66.4 años con una desviación estándar de ± 12.2 . El 18.5 % de los pacientes con cáncer de próstata tenían diabetes mellitus tipo 2 y el 81.5 % no tenían diabetes mientras que el 38.9% de los pacientes controles tenían diabetes y el 61.1% no tenían diabetes. En cuanto al tipo de cáncer que tenían los controles se encontró que el cáncer pulmonar era el más frecuente con un 41.7%, seguido del cáncer de colón con el 31.9%, luego el cáncer gástrico con el 20.8% y por ultimo el cáncer de laringe con el 5.55%. (véase Tabla1.)

Además se analizo en el grupo de los casos una serie de variables las cuales fueron nivel de la escala de Gleason se encontraban los pacientes al momento de su diagnóstico evidenciándose que el 40% de los pacientes se encontraban en un Gleason 6 y solo un 2,3% en un Gleason 9. Se encontró también que el 50% de los pacientes con cáncer de próstata presentaban hipertensión arterial. Solo un 4,6% de los pacientes habían fallecidos y de estos el 83,3 % eran \leq a 65 años, encontrándose vivos el 95.4 % con cáncer de próstata. (véase Tabla2.). El valor del PSA tuvo una media de 125.3 ng/ml con una desviación estándar de ± 241.3 , el 68.5% de los pacientes tuvieron un PSA > 10 ng/ml y el 31,5% \leq de 10ng/ml. De los pacientes diabéticos el 25% tuvieron PSA ≤ 10 ng/ml y el 75% tuvo una PSA >10 ng/ml; En cuanto a los pacientes no diabéticos se encontró que el 34,6% tuvieron una PSA ≤ 10 ng/ml y el 65,4% tuvo una PSA >10 ng/ml (véase Tabla 3).

Tabla 1: Características de los casos

Tabla 1.

	Casos (n= 130)	Controles (n=144)
Edad	76.3 (DE=8,38)	66,4 (DE=12,2)
*DM	24 (18,5%)	56 (38,9%)
Sin *DM	106 (81,5%)	88 (61,1%)
Tipo Ca:		
Ca Próstata	130 (100%)	-
Ca colón	-	46 (31,9%)
Ca pulmonar	-	60 (41,7%)
Ca gástrico	-	30 (20,83%)
Ca de laringe	-	8 (5,55%)

DM= Diabetes mellitus II

Tabla 2: Estadificación según la escala de Gleason, comorbilidades y mortalidad en el grupo de Casos

Tabla 2.

	N°
Escala de Gleason:	
G4	7 (5,4%)
G5	35 (26,9%)
G6	52 (40%)
G7	27 (20,8%)
G8	6 (4,6)
G9	3 (2,3%)
Comorbilidades:	
HTA	65 (50%)
Asma bronquial	3 (2,3%)
Ca vesical	2 (1,5%)
Dislipidemia	5 (3,8%)
Gastritis	4 (3,1%)
Otros	17 (13,1%)

Mortalidad	
Vivos	124 (95,4%)
Fallecidos	6 (4,6 %)
- ≤ 65 años	5 (83,3%)
- >65 años	1 (16,7%)

Tabla 3: Niveles del PSA en el grupo de los casos y en el grupo de los controles

Tabla 3.

	PSA	DM	No DM
Promedio	107,6 ng/ml (DE=206,4)	53 ng/ml (DE=51,9)	117,8 ng/ml (DE=222,7)
> 10 ng/ml	89 (68.5%)	18 (75%)	70 (65,4%)
≤10 ng/ml	41 (31.5%)	6 (25%)	37 (34.6%)

En la comparación del riesgo que tienen los diabéticos de tener cáncer de próstata en comparación con los no diabéticos se obtuvo un odds ratio = 0.3558 por lo que el factor de riesgo que es la diabetes mellitus tipo 2 no se relaciona con el cáncer de próstata, pudiendo presumir que la diabetes mellitus puede ser un factor protector para el cáncer de próstata. Se obtuvo un valor P=0.0005 por lo que el resultado de la OR concluye que se rechaza la hipótesis nula que establece que no hay relación entre la diabetes mellitus II y el cáncer de próstata (véase Tabla 4).

Tabla 4: Medidas de asociación y significancia estadística

Tabla 4.

Odds Ratio	0,3558
Valor P	0.0005
IC 95%	0.21-0.61

DISCUSION:

En el presente estudio se encontró que en los pacientes con cáncer de próstata la edad media fue de 76.3 (DE±8.38) dato que varia en cuanto a un estudio longitudinal realizado por Benny Holmstrom & Col en el cual la edad media del grupo de casos fue 64.6 (54.6-71.2)¹². Pero en un estudio realizado por Lamine Niang & Col en el cual Los casos de cáncer de próstata se observaron principalmente en los grupos de edad 60-69 y de 70 a 79³. Pero en general se considera que el pico de la incidencia de cáncer de próstata se produce entre los 70 y 74 años y que el 85% reciben el diagnóstico después de los 65 años^{15,17}. El 40% de los pacientes con cáncer de próstata en el estudio anatomopatológico se encontraban en estadio Gleason 6, seguido de G5 esto es compatible con los datos encontrados en el estudio realizado por Monique J. Roobol & Col y en el estudio de Gerald L. Andriole & Col en los cuales la mayoría de los pacientes presentaban un gleason ≤ 6 .^{13,14,16,1}. Cabe recalcar que lo hallazgos en la biopsia por si solos no predicen la extensión tumoral, ya que puede haber error en la toma de muestra, pero si predicen extensión tumoral con mas exactitud si lo combinamos con el estadio clínico y valores séricos del PSA.¹⁵

También se encontró que el 68.5% de los pacientes con cáncer de próstata presentaban niveles de PSA > DE 10 ng/ml dato que nos confirma el valor predictivo del 60 al 80% que el PSA tiene sobre el cáncer de próstata cuando las cifras son superiores a 10ng/ml^{15,18,24}. Se ha encontrado que niveles superiores a 20 ng/ml se asocia con cáncer de alto grado¹⁶. Por ello cuando lo niveles de PSA son mayores de 10 ng/ml se recomienda realizar una biopsia dirigida por ecografía independientemente del tacto rectal y si tiene síntomas o no del tracto urinario inferior ^{19,20}. Pero cuando el valor es menor de 10 ng/ml la predicción de cáncer de próstata es mucho más baja y se necesitan otros estudios entre ellos el tacto rectal, la ecografía transrectal y la historia clínica^{21,22,23}.

Se halló una tasa de mortalidad para cáncer de próstata de 0.04 por 100000 habitantes en un período de 6 meses y una tasa de letalidad de 4.6% en el mismo periodo, lo cual nos indica que existe una baja tasa de mortalidad y letalidad muy probablemente gracias a la detección oportuna y a los tratamiento tanto médicos como quirúrgicos que hay hoy en día²⁵.

En cuanto a lo que se quiere demostrar en el estudio se analizó la relación que existe entre la diabetes y el riesgo de padecer cáncer de próstata, este se realizó debido a los resultados obtenidos recientemente en algunos estudios de casos y controles en los cuales encontraron que la diabetes actuaría como un factor protector para el cáncer de próstata, siendo confirmado en nuestro estudio con 65% de reducción de padecer cáncer de próstata asociado a diabetes mellitus 2 (OR= 0.35; IC 95%= 0.21-0.61; p= 0.0005) lo cual se relaciona con estudios como el realizado por Emma L. Turner & Col con un 22% de reducción del riesgo de cáncer de próstata asociado a diabetes (odds ratio = 0.78; 95%IC: 0.61–0.99)⁷, otros estudios en los cuales también se evidenciaron esta relación inversa fueron en los realizados por Jocelyn S. Kasper & Col en el compararon hombres con cáncer de próstata con diabetes y sin diabetes obteniéndose (HR=0.83; IC 95%: 0.74, 0.94)⁵. Así mismo otro estudio realizado por N. Baradaran & Col demostró que los pacientes con diabetes mellitus fueron significativamente menos propensos de padecer cáncer de próstata (OR: 0,44,

P = 0,003)¹¹ y otros estudios mas que avalan esta información^{9,10}.

Estos resultados obtenidos en el presente estudio y en los otros estudios realizados nos llevan a presumir que la diabetes mellitus y el cáncer de próstata no se relacionan entre sí pudiendo ser que la diabetes les confiera cierto grado de protección a los hombres de padecer cáncer de próstata. No se conoce el mecanismo exacto ni la fisiopatología de porque esta relación inversa pero se cree que los cambios hormonales y metabólicos propios de la diabetes crean un ambiente propicio para que no se desarrollen células cancerígenas en la próstata, tendría también importancia factores genéticos asociados a variaciones en TCF2 en el cromosoma 2^{5,7}.

Se ha relacionado este factor protector sobre todo en paciente con diabetes mellitus 2 de larga data ya que ellos experimentan una serie de cambios como una hipoinsulinemia que frenaría el crecimiento de cualquier célula cancerígena en la próstata porque se ha vinculado a que niveles altos de insulina estimularían la proliferación de células cancerígenas sobre todo por una alta biodisponibilidad del factor de crecimiento insulínico (IGF1). También se ha encontrado que los pacientes con diabetes mellitus 2 de larga evolución tienen niveles de testosterona disminuidos y como bien sabemos la mayoría de los cánceres de próstata son dependientes de testosterona lo que explicaría también una disminución de riesgo de cáncer de próstata, sin embargo hay estudios que no apoyan esta última hipótesis.^{5,7,11} Otra posible causa de esta relación inversa es la obesidad que en la mayoría de los casos es la que genera la diabetes, ya que se ha encontrado en la mayoría de los pacientes diabéticos de los diferentes estudios realizados presentaban un IMC elevado ,aquí se pondría e duda si la diabetes mellitus per se es el factor protector contra el cáncer de próstata y mas bien sería la obesidad, pero eso habrá que aclararlo en estudio posteriores.^{7,4}

Se encontró en el estudio que los pacientes con diabetes mellitus y cáncer de próstata tenían niveles de PSA menores, un promedio 53 ng/ml (DE= \pm 51,9) que aquellos sin diabetes que tenia un PSA promedio de

117,8 ng/ml (DE= \pm 222,7), dato que es corroborado en un metanálisis realizado por Kevin M. Waters & Col en donde en la mayoría de los estudios analizaron encontraron que el PSA en pacientes diabéticos era bajo, esto también podría explicar porque la prevalencia de cáncer próstata en diabéticos es baja.⁴

Si bien es cierto la mayoría de estos estudios fueron de casos y controles prospectivos en el que seguían a una población en un periodo determinado de tiempo mientras que el presente estudio es retrospectivo basado en datos hallados en las historias clínicas de los pacientes se encontraron resultados similares. Una de las limitaciones de este estudio es que no sabíamos cuanto tiempo tenían con diabetes los paciente , ni los antecedentes familiares de cáncer de próstata, ni tampoco el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes puesto que estos datos no se encontraban en las historias clínicas que se revisó y esto podría generar un sesgo de información. Otra limitación del estudio es que no se especificaba el tipo de diabetes que tenía el paciente si era tipo 1 o tipo 2, pero asumiendo por la edad y frecuencia se los clasifíco como diabetes mellitus tipo 2.⁷

Hay que realizar más estudio a preferencia prospectivo indagando datos importantes como antecedentes familiares, tiempo que lleva con el diagnóstico de diabetes, el peso, la talla, la raza y el grupo social datos que me orientarían más a las posibles razones de esta relación entre la diabetes y el cáncer de próstata.

Conclusión:

Se pudo demostrar mediante este estudio que la diabetes participaría como un factor protector para el cáncer de próstata, y si esto llega a ser cierto se esperaría que la incidencia de cáncer de próstata disminuya ya que la diabetes es una enfermedad que va en aumento a nivel mundial.

Bibliografía :

1. Gabriel, P.-C., Pedro, A.-S., Lucia, Á.-B. A., Arturo, A.-M., Noé, G.-R. G., Vanessa, V. C., ... Marco, B.-S. (2012). Centro de detección de cáncer de próstata en el estado de Guanajuato: experiencia de 4 años en Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. *Rev Mex Urol*, 72(4), 157–161.
2. Philip, J., Dutta Ro, S., Ballal, M., Foster, C. S., & Javle, P. (2005). Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU International*, 95(7), 969–971. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05449.x.
3. Niang, L., Kouka, C. N., Jalloh, M., & Gueye, S. M. (2011). Screening for Prostate Cancer by Digital Rectal Examination and PSA Determination in Senegal. *ISRN Oncology*, 2011. doi:10.5402/2011/943704.
4. Waters, K. M., Henderson, B. E., Stram, D. O., Wan, P., Kolonel, L. N., & Haiman, C. A. (2009). Association of Diabetes With Prostate Cancer Risk in the Multiethnic Cohort. *American Journal of Epidemiology*, 169(8), 937–945. doi:10.1093/aje/kwp003.
5. Kasper, J. S., Liu, Y., & Giovannucci, E. (2009). Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the health professionals follow-up study. *International Journal of Cancer*, 124(6), 1398–1403. doi:10.1002/ijc.24044.
6. Brandon L. , Stephen P, Elaine A. O., Janet L. S (2008) Diabetes mellitus and prostate cancer risk, 68 (10), 1126-1132 doi: 10.1002/pros.20777
7. Turner, E. L., Lane, J. A., Donovan, J. L., Davis, M. J., Metcalfe, C., Neal, D. E., ... Martin, R. M. (2011). Association of diabetes mellitus with prostate cancer: Nested case–control study (Prostate testing for cancer and Treatment study). *International Journal of Cancer*, 128(2), 440–446. doi:10.1002/ijc.25360.
8. Wu, C., Moreira, D. M., Gerber, L., Rittmaster, R. S., Andriole, G. L., & Freedland, S. J. (2011). Diabetes and prostate cancer risk in the REDUCE trial. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 14(4), 326–331. doi:10.1038/pcan.2011.28.

9. Wu, C., Moreira, D. M., Gerber, L., Rittmaster, R. S., Andriole, G. L., & Freedland, S. J. (2011). Diabetes and prostate cancer risk in the REDUCE trial. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 14(4), 326–331. doi:10.1038/pcan.2011.28.
10. Zhang, F., Yang, Y., Skrip, L., Hu, D., Wang, Y., Wong, C., ... Lei, H. (2012). Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: an updated meta-analysis based on 12 case-control and 25 cohort studies. *Acta Diabetologica*, 49(1), 235–246. doi:10.1007/s00592-012-0439-5
11. Baradaran, N., Ahmadi, H., Salem, S., Lotfi, M., Jahani, Y., Baradaran, N., ... Pourmand, G. (2009). The protective effect of diabetes mellitus against prostate cancer: Role of sex hormones. *The Prostate*, 69(16), 1744–1750. doi:10.1002/pros.21023
12. Holmstrom, B., Johansson, M., Bergh, A., Stenman, U.-H., Hallmans, G., & Stattin, P. (2009). Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ : British Medical Journal*, 339. doi:10.1136/bmj.b3537.
13. Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb, R. L., Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R., ... Berg, C. D. (2009). Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *New England Journal of Medicine*, 360(13), 1310–1319. doi:10.1056/NEJMoa0810696.
14. Roobol, M. J., Schröder, F. H., Hugosson, J., Jones, J. S., Kattan, M. W., Klein, E. A., ... Steyerberg, E. W. (2012). Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group. *World Journal of Urology*, 30(2), 149–155. doi:10.1007/s00345-011-0804-y
15. Alan J. Wein., Louis R. Kavoussi., Andrew C. Novick., Alan W. Partin., Craig A. Peters. (2008). Epidemiología, etiología y prevención del cáncer de próstata, anatomía patológica de las neoplasias prostáticas. Campbell-Walsh, urología, 9na edición, 2854-2877.
16. Vickers, A. J., Cronin, A. M., Aus, G., Pihl, C.-G., Becker, C., Pettersson, K., ... Lilja, H. (2008). A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European

Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Medicine*, 6(1), 19. doi:10.1186/1741-7015-6-19

17. Sandblom, G., Varenhorst, E., Rosell, J., Lofman, O., & Carlsson, P. (2011). Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ : British Medical Journal*, 342. doi:10.1136/bmj.d1539.

18. Ormachea Salcedo, P., Sánchez Enríquez, R., Callisaya Huahuamullo, J., & Salcedo Ortiz, L. (2011). Utilidad del PSA (Antígeno Prostático Específico) total como método de tamizaje para diagnóstico de hipertrofia de próstata y cáncer prostático, Hospital Obrero N° 1, febrero-mayo del 2009, Bolivia. *BIOFARBO*, 19, 39.

19. Moslemi, M. K., Lotfi, F., & Tahvildar, S. A. (2011). Evaluation of prostate cancer prevalence in Iranian male population with increased PSA level, a one center experience. *Cancer Management and Research*, 3, 227–231. doi:10.2147/CMR.S18147.

20. Marangoni, A., Secchi, A., Marchegiani, S., Surur, A., Juaneda, R., & Reginatto, M. (2008). Determinación de la utilidad de la relación APE l/t (Antígeno Prostático Específico libre sobre el total) en pacientes con sospecha de cáncer de próstata estudiados por biopsia ecográfica endorrectal. *Revista argentina de radiología*, 72(3), 287–292.

21. Hong, S. K., Oh, J. J., Byun, S.-S., Hwang, S. I., Choo, M. S., & Lee, S. E. (2012). Value of prostate-specific antigen (PSA) mass ratio in the detection of prostate cancer in men with PSA levels of ≤ 10 ng/mL. *BJU International*, 110(2b), E81–E85. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10764.x.

22. Fernández, M., Zarronandía, A., Krebs, A., Díaz, C., Domenech, A., Figueroa, A., ... FERNANDO, L. (2009). Programa continuo de detección precoz de cáncer de próstata: Análisis crítico a dos años de su implementación. *Rev Chil Urol*, 74(1), 20–5.

23. Bokhorst, L. P., Zhu, X., Bul, M., Bangma, C. H., Schröder, F. H., & Roobol, M. J. (2012). Positive predictive value of prostate biopsy indicated by prostate-specific-antigen-based prostate cancer screening: trends over time in a European randomized trial*. *BJU International*, 110(11), 1654–1660.

doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11481.x

24. Abdrabo, A. A., Fadlalla, A. I., & Fadi-Elmula, I. M. (2011). Significance of serum total prostate specific antigen and digital rectal examination in the diagnosis of prostate cancer. *Saudi Med J*, 32(11), 1133–1136.

25. Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L. J., Ciatto, S., Nelen, V., ... Auvinen, A. (2009). Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *New England Journal of Medicine*, 360(13), 1320–1328. doi:10.1056/NEJMoa0810084