

RELACIÓN ENTRE ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO EN VARONES LIBRES DE ENFERMEDAD PROSTÁTICA

RELATIONSHIP BETWEEN BODY MASS INDEX AND PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN MEN WITHOUT PROSTATIC DISEASES

DIEGO MESSINA, CATALINA SOTO, CARLA CORTE, RAFAEL PÉREZ ELIZALDE, JOSÉ DANIEL LÓPEZ LAUR, CONSTANZA LÓPEZ FONTANA.

Laboratorio de Enfermedades Metabólicas y Cáncer. Facultades de Farmacia y Bioquímica y Ciencias de la Nutrición. Universidad Juan Agustín Maza.

Dirección Postal: Acceso Este Lateral Sur 2245, Guaymallén (5519), Mendoza, Argentina.

Correo electrónico: investigacioncap@umaza.edu.ar

Resumen

Introducción: Estudios recientes indican que los varones obesos tienen menor concentración plasmática de antígeno prostático específico (PSA) que los que tienen peso normal, posiblemente debido a un mayor volumen plasmático (hemodilución) y/o a una menor actividad androgénica, dificultando la detección precoz del cáncer de próstata. No está establecido claramente si esta relación se acompaña de menores cantidades absolutas de PSA. El objetivo del presente trabajo fue determinar la asociación entre el índice de masa corporal (IMC), la concentración de PSA y sus cantidades absolutas circulantes ("PSA masa").

Material y Métodos: Se determinó PSA total en 570 varones de 45 a 80 años, con PSA considerado no sospechoso de patologías prostáticas (<4ng/mL). Se evaluaron el peso, la talla y el IMC, se estimó el volumen plasmático (VP) y el PSA masa fue calculado a partir de la concentración plasmática de PSA y el VP. El análisis estadístico se realizó mediante coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según la normalidad de las variables ($p < 0,05$).

Resultados: El IMC se asoció significativamente con un mayor VP ($r = 0,512$; $p < 0,0001$). Dado que las concentraciones de PSA se asociaron positivamente con la edad ($r = 0,248$; $p < 0,0001$), se analizaron las correlaciones parciales corregidas para esta variable. Así, el IMC se asoció con una menor concentración de PSA ($r = -0,298$; $p < 0,0001$) y menor PSA masa ($r = -0,229$; $p < 0,0001$).

Conclusiones: Los sujetos obesos, quienes poseen mayor volumen plasmático, presentan menores concentraciones de PSA. A la vez, muestran menores cantidades absolutas del marcador, lo que indica que la hemodilución no es la única responsable de sus menores concentraciones plasmáticas.

Palabras clave: cáncer de próstata, obesidad, antígeno prostático específico, índice de masa corporal

English

Português

RELATIONSHIP BETWEEN BODY MASS INDEX AND PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN MEN WITHOUT PROSTATIC DISEASES

SUMMARY

Introduction: Recent studies indicate that obese men have lower plasma prostate-specific antigen (PSA) concentrations than normal weight men, which may probably be explained by higher plasma volume (hemodilution) and/or a lower androgenic activity. This

RELAÇÃO ENTRE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO EM HOMENS LIVRES DE DOENÇA PROSTÁTICA

RESUMO

Introdução: Estudos recentes indicam que os homens obesos têm menor concentração plasmática de antígeno prostático específico (PSA) que os que têm peso normal, possivelmente devido a um maior volume plasmático

English

Português

may interfere with the ability to detect early-stage prostate cancer. It is not clear whether this relationship is accompanied by lower absolute amounts of PSA. The aim of this study was to determine the association between the body mass index (BMI), the PSA concentrations and the total amount of PSA in circulation ("PSA mass").

Material and methods: The total amount of PSA was determined in 570 men aged 45-80 years, whose PSA values were not indicators of prostate disease ($<4\text{ng/mL}$). Weight, height and BMI were measured, plasma volume (PV) was estimated, and PSA mass was calculated taking into account plasma PSA concentrations and PV. The statistical analysis was performed using Pearson or Spearman's correlation coefficient according to the normality of the variables ($P<0.05$).

Results: The BMI was significantly associated with a higher PV ($r = 0.512$; $P<0.0001$). Due to the positive correlation between PSA concentrations and age ($r = 0.248$; $P<0.0001$), partial correlations adjusted for this variable were analyzed. Thus, BMI was associated with lower PSA concentrations ($r = -0.298$; $P<0.0001$) and a lower PSA mass ($r = -0.229$; $P<0.0001$).

Conclusions: Obese men, who have higher plasma volume, show lower PSA concentrations and lower absolute amounts of this marker. Therefore, hemodilution may not be the only responsible factor for lower plasma PSA concentrations.

Keywords: prostate cancer, obesity, prostate-specific antigen, body mass index

(hemodiluição) e/ou a uma menor atividade androgênica, dificultando a detecção precoce do câncer de próstata.

Não está estabelecido claramente se esta relação está acompanhada de menores quantidades absolutas de PSA. O objetivo do presente trabalho foi determinar a associação entre o índice de massa corporal (IMC), a concentração de PSA e suas quantidades absolutas circulantes ("PSA masa").

Material e Métodos: Determinou-se PSA total em 570 homens de 45 a 80 anos, com PSA considerado não suspeito de patologias prostáticas ($<4\text{ng/mL}$). Foram avaliados o peso, a altura e o IMC, estimou-se o volume plasmático (VP) e o PSA massa foi calculado a partir da concentração plasmática de PSA e o VP. A análise estatística foi realizada mediante coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman segundo a normalidade das variáveis ($p<0,05$).

Resultados: O IMC se associou significativamente com um maior VP ($r = 0,512$; $p<0,0001$). Dado que as concentrações de PSA se associaram positivamente com a idade ($r = 0,248$; $p<0,0001$), analisaram-se as correlações parciais corrigidas para esta variável. Assim, o IMC se associou com uma menor concentração de PSA ($r = -0,298$; $p<0,0001$) e menor PSA massa ($r = -0,229$; $p<0,0001$).

Conclusões: Os indivíduos obesos, aqueles que possuem maior volume plasmático, apresentam menores concentrações de PSA. Por sua vez, mostram menores quantidades absolutas do marcador, o que indica que a hemodiluição não é a única responsável pelas suas menores concentrações plasmáticas.

Palavras-chave: câncer de próstata, obesidade, antígeno prostático específico, índice de massa corporal

INTRODUCCIÓN

La obesidad se define como una excesiva acumulación de energía en forma de grasa en el organismo y constituye uno de los principales retos de la salud pública mundial, ya que supone una enfermedad con graves consecuencias sobre la salud de quienes la padecen y sobre quienes deben costear los gastos relacionados. En América Latina, la prevalencia de obesidad se sitúa por encima del 20% en casi todos los países y aumenta continuamente.¹ En nuestro país, entre los años 2005 y 2009, la población excedida de peso aumentó desde el 49,1% al 53,4%, lo cual incluye a todos aquellos adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 25 puntos, es decir, desde la categoría del sobrepeso (IMC: 25 a 29,9) a la obesidad (IMC mayor o igual a 30). En el mismo período, la prevalencia de sobrepeso pasó del 34,5% al 35,4% y la de obesidad aumentó del 14,6% al 18 por ciento.^{2,3} Numerosos estudios epidemiológicos han asociado a la obesidad con diferentes patologías oncológicas, incluyendo al

cáncer de próstata (CaP)^{4,5}, en el cual la obesidad no solo actuaría como un factor de riesgo en la etapa de iniciación, sino también como un factor promotor en la etapa de progresión.⁶

El CaP es la segunda causa de muerte por enfermedades neoplásicas en los hombres mayores de 50 años⁷ y suele diagnosticarse tardíamente en obesos debido a que el exceso de tejido adiposo dificulta la detección del tumor al interferir en la exploración física y la confiabilidad de los exámenes de diagnóstico complementarios.⁸ Además de esta interferencia física, los hombres obesos tienen menores concentraciones séricas de antígeno prostático específico (PSA) que los individuos con peso normal, posiblemente debido a una menor actividad androgénica y/o a un mayor volumen plasmático (VP), dificultando el diagnóstico y la detección precoz del CaP, ya que la biopsia prostática se indica, en general, cuando las concentraciones de PSA superan los 4 ng/mL.⁹ Este factor podría ser responsable del diagnóstico tardío del CaP en estos indi-

viduos al enmascarar una concentración que en un hombre con peso normal sería indicativa de biopsia.⁸ Por otra parte, no está claro si los individuos obesos, además, producen menores cantidades absolutas de PSA, lo cual añadiría una dificultad extra en la detección del CaP en varones excedidos de peso.

El PSA es una proteína producida por las células epiteliales de los túbulos y acinos prostáticos en la próstata normal y patológica, y constituye en la actualidad el marcador tumoral más utilizado para orientar el diagnóstico y el seguimiento del CaP. A pesar de que tiene un bajo valor predictivo y que existen nuevos métodos más sensibles y específicos (como genes hipermetilados, PCA3, etc.), sigue siendo, junto al tacto rectal, el más utilizado y mundialmente aceptado. La manipulación prostática (por masaje prostático, endoscopia, biopsias), la instrumentación de la uretra posterior, el ejercicio físico, el estado de post-eyaculación, ciertos fármacos (inhibidores de la 5 alfa reductasa, por ejemplo), la edad y el peso prostático, entre otros, producen fluctuaciones en los valores de PSA. También se producen variaciones por patologías tales como prostatitis, obstrucción urinaria, hiperplasia benigna de próstata y CaP, entre otras. El Consenso Nacional Interdisciplinario (Argentina)⁹, así como guías internacionales^{10,11} sugieren realizar una exploración física y una determinación de PSA, y si este valor supera el valor de 4ng/mL, efectuar una biopsia prostática transrectal ecodirigida para confirmar o descartar la presencia de CaP.

El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación entre el índice de masa corporal, la concentración de PSA y sus cantidades absolutas circulantes ("PSA masa") en individuos libres de enfermedad prostática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población:

El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Enfermedades Metabólicas y Cáncer de la Universidad Juan Agustín Maza (Mendoza, Argentina) en colaboración con el Laboratorio de Alta Complejidad "Pérez Elizalde" (Mendoza, Argentina) y el Área de Urología de la Universidad Nacional de Cuyo (Mendoza, Argentina). La muestra estudiada estuvo constituida por 570 indi-

viduos de sexo masculino elegidos aleatoriamente a partir de una consulta urológica de rutina, con edades entre 45 y 80 años, con peso estable (+/- 3kg durante los últimos 3 meses previos a su incorporación), sin alteraciones endócrinas y/o metabólicas ni patologías prostáticas conocidas, así como sin prescripción de medicamentos capaces de alterar el valor de PSA.

Fueron excluidos los voluntarios con CaP o Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP) diagnosticada o aquellos considerados de alto riesgo por tener un PSA mayor a 4ng/mL, aquellos con sintomatología prostática o con reiteradas biopsias prostáticas negativas, neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado (PIN HG) o proliferación acinar atípica pequeña (ASAP), y/o antecedentes familiares directos de CaP; y también los que hubiesen participado en algún ensayo clínico o intervención nutricional en los últimos 3 meses (Tabla 1).

Diseño del estudio:

El trabajo consistió en una entrevista médica urológica para inclusión, evaluación de la composición corporal mediante antropometría, y un análisis de laboratorio que incluyó la determinación de PSA (ng/mL). Todos los hombres que participaron del estudio firmaron un consentimiento escrito previamente aprobado por el Comité de Ética de la Federación Médica Argentina.

Determinaciones realizadas:

-Antropometría:

Las medidas antropométricas directas analizadas fueron peso (kg) y talla (m). Las determinaciones antropométricas se efectuaron a primera hora de la mañana y en ayunas. Los voluntarios se encontraban descalzos y con bata de exploración en el momento de la valoración. Se midió peso corporal en una balanza (capacidad 150 kg y 100 g de precisión, marca CAM®, modelo P-1003, Buenos Aires, Argentina). La estatura se midió en el estadiómetro metálico de la misma balanza, con una escala de 1 a 200 cm y una precisión de 0,5 cm. Con los datos obtenidos se determinaron diferentes parámetros antropométricos indirectos de cada paciente: IMC para evaluar el estado nutricional, superficie corporal (SC) y volumen plasmático (VP), según las fórmulas presentadas en la Tabla 2.

TABLA 1

Criterios de Inclusión y de Exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
<p>Edad entre 45 y 80 años.</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Peso estable (+/-3 kg durante los últimos 3 meses). ·Sin alteraciones endócrinas y/o metabólicas ni patologías prostáticas. ·Sin prescripción de medicamentos que alteran el valor de PSA. 	<ul style="list-style-type: none"> ·CaP diagnosticado. ·HBP diagnosticada. ·Sintomatología prostática. ·[PSA] mayor a 4ng/mL. ·Reiteradas biopsias prostáticas negativas. ·PIN HG y/o ASAP. ·Antecedentes familiares directos de CaP. ·Participación previa en ensayo clínico y/o intervención nutricional en los últimos 3 meses.

TABLA 2
Fórmulas de antropometría indirecta

Parámetro	Fórmula
IMC (kg/m ²)	Peso (kg) / talla (m) ²
SC (m ²)	peso (kg) 0,425 x talla (cm)0,725 x 0,007184
VP (l)	SC x 1,670

- Análisis de laboratorio:

· **PSA Total:** La concentración de PSA (ng/mL) se determinó en el suero mediante la tecnología de enzimo-inmunoanálisis de micropartículas (MEIA) empleando el kit de reactivos IMX® de Abbott (Illinois, EE.UU.).

· **PSA masa:** es la cantidad total de proteína PSA secretada por la próstata independientemente del volumen plasmático. Su valor se calculó según la siguiente fórmula:

$$\text{PSA MASA } (\mu\text{g}) = [\text{PSA}] \times \text{VP}$$

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico PASW Statistics® 18 para Windows© (IBM©, Nueva York, EE.UU.). Para la estadística descriptiva se utilizó media aritmética como medida de tendencia central y error típico de la media como medida de dispersión. Respecto de la estadística inferencial para establecer posibles asociaciones entre las distintas variables antropométricas y

los valores de laboratorio, se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman según el criterio de normalidad de las variables establecido con el test de normalidad de Kolmogórov – Smirnov. En todos los casos, se utilizó un nivel mínimo de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

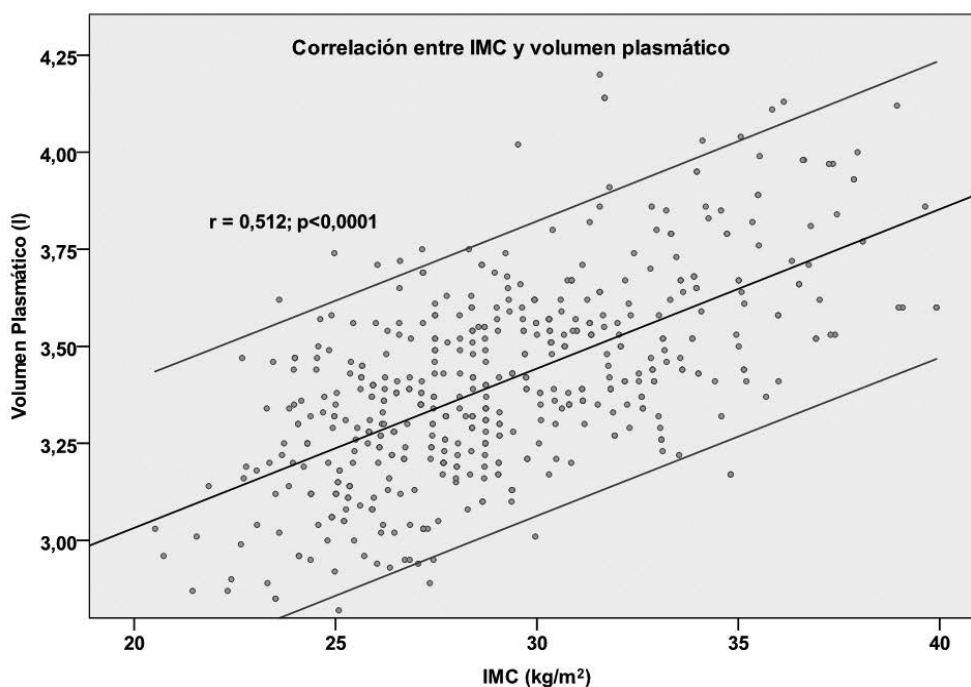
El grupo de voluntarios estuvo constituido por 570 individuos de sexo masculino, con una edad promedio de $58,75 \pm 0,37$ años, mientras que el rango de IMC estuvo comprendido entre $20,52 \text{ kg/m}^2$ y $39,92 \text{ kg/m}^2$, con un promedio de $29,24 \pm 0,17 \text{ kg/m}^2$ (Tabla 3).

TABLA 3
Características de la muestra

Parámetros	Valores medios	IC95% para la media
Edad (años)	$58,75 \pm 0,37$	58,02 – 59,49
Peso (kg)	$89,36 \pm 0,55$	88,28 – 90,44
Talla (m)	$1,75 \pm 0,01$	1,74 – 1,75
IMC (kg/m ²)	$29,24 \pm 0,17$	28,91 – 29,57
SC (m ²)	$2,05 \pm 0,01$	2,03 – 2,06
VP (l)	$3,42 \pm 0,01$	3,39 – 3,44
PSA (ng/mL)	$1,19 \pm 0,03$	1,12 – 1,26
PSA masa (μg)	$4,03 \pm 0,12$	3,80 – 4,25

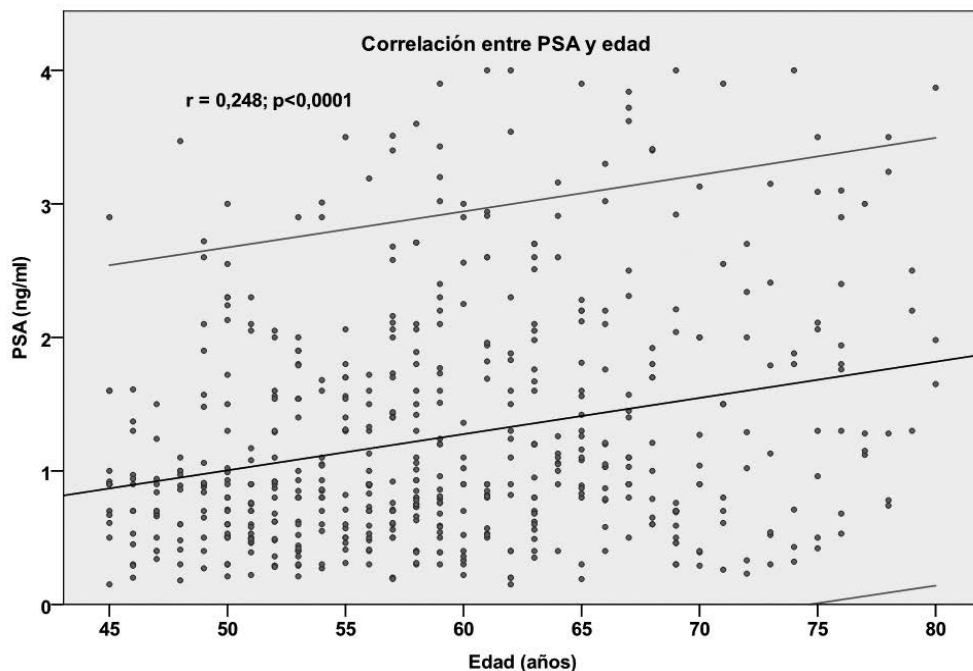
El IMC se asoció positivamente con un mayor VP ($r = 0,512$; $p < 0,0001$; Figura 1).

FIGURA 1
Correlación entre IMC y volumen plasmático



Posteriormente, se verificó que a mayor edad, los valores de PSA también aumentan ($r = 0,248$; $p < 0,0001$; Figura 2).

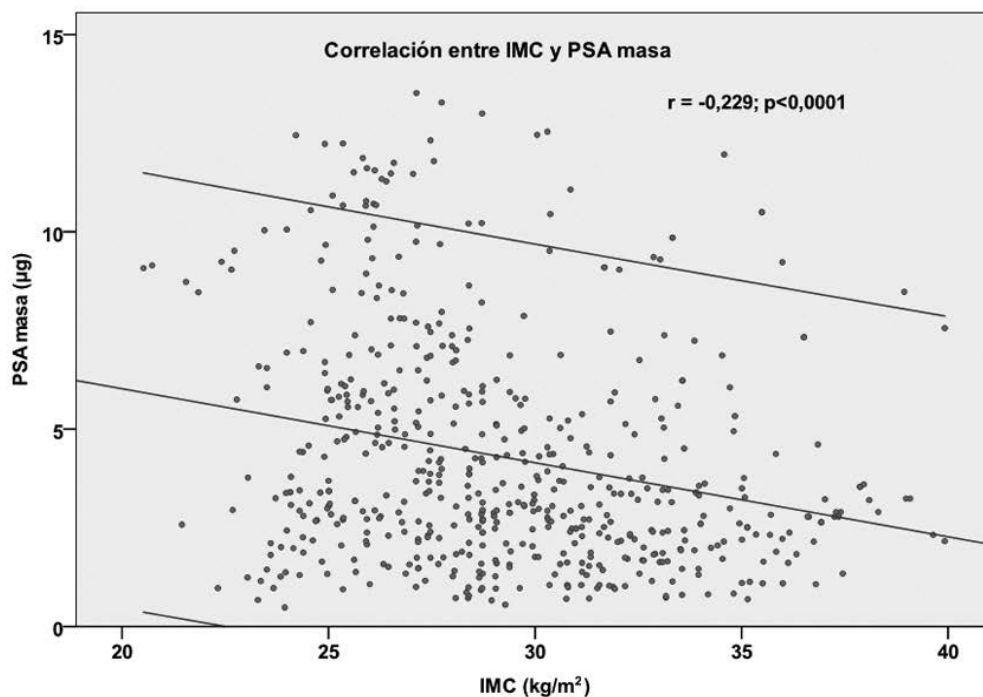
FIGURA 2
Correlación entre PSA y edad



Debido a esta importante asociación entre edad y PSA, se analizaron las correlaciones parciales corregidas para la edad, para minimizar la influencia de esta variable. Así, un mayor IMC se asoció significativamente con

una menor concentración de PSA ($r = 0,298; p < 0,0001$; Figura 3) y menor PSA masa ($r = -0,229; p < 0,0001$; Figura 4).

FIGURA 4
Correlación entre IMC y PSA Masa



DISCUSIÓN

En el presente trabajo se observó que el IMC se relaciona de manera negativa con las concentraciones y las cantidades absolutas de PSA, por lo que los individuos con sobrepeso u obesidad en sus diferentes grados, muestran menores valores de este marcador conforme aumenta el IMC. El primer resultado coincide con otros estudios poblacionales que sugieren que los pacientes con IMC >30 kg/m² tienen un valor de PSA de aproximadamente un 10 a 32% menor que los sujetos con peso normal.¹²⁻¹⁵ La principal explicación a esta disminución de la concentración de PSA es, razonablemente, el mayor volumen plasmático que poseen los individuos obesos. Además, se suman otros posibles factores, como los bajos niveles de testosterona característicos de estos pacientes que provocarían una menor regulación androgénica sobre la producción de PSA.⁸

Analizando nuestros resultados, coincidimos con que la expansión del volumen plasmático es, indudablemente, la principal responsable de esta dilución del marcador, ya que el IMC se correlacionó positivamente y de manera muy marcada con el VP, coincidentemente con otros estudios.^{8,16}

Por otra parte, y en concordancia con los resultados presentados por otros autores⁸⁻¹³, observamos una débil pero persistente asociación entre los valores de PSA masa y el IMC. Este hallazgo indica que, al aumentar el IMC en pacientes con sobrepeso u obesidad existe un desbalance en la secreción de PSA por la próstata el cual, sumado a la dilución de mismo por efecto del volumen plasmático aumentado, disminuye notablemente la efectividad de este marcador como predictor en el tamizaje de cáncer de próstata (CaP). Sin embargo, no todos los estudios coinciden en que estas menores concentraciones se acompañan también con una menor cantidad total del marcador.¹⁷

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado una relación directa entre la obesidad y el CaP.^{6,18-20} Estudios más recientes indican que la obesidad promocionaría el desarrollo de un CaP más agresivo resultando en una tasa de recurrencia mayor después del primer tratamiento²¹ y una tasa de mortalidad más elevada.^{22,23} Sin embargo, hasta el momento, los resultados no han sido concluyentes debido a que existe una gran dificultad para evaluar los efectos de la obesidad sobre el desarrollo de este tipo de tumor. Dicha dificultad radica en que la obesidad no solo se presenta como un exceso de grasa corporal, sino que representa una entidad multifactorial que modifica diversos parámetros fisiológicos que aumentan la agresividad del CaP.^{12,13,22,24} La obesidad se asocia con menores niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales, que podrían incrementar la

fracción de testosterona biológicamente disponible, la cual ha sido implicada como causa potencial de CaP y como facilitadora de la progresión hacia CaP clínicamente activo.^{6,25} La obesidad se relaciona íntimamente con el síndrome metabólico con resistencia insulínica e hiperinsulinemia; la exposición a niveles elevados de insulina y al factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) podría facilitar la progresión del CaP.^{6,25} Además, la obesidad se acompaña generalmente de niveles aumentados de leptina, la cual posee efectos mitogénicos, junto con una mayor expresión de factores de crecimiento, lo cual podría también contribuir a la progresión del CaP.²⁶ Sumado a todas estas alteraciones, y según lo observado en el presente trabajo, la obesidad también se asocia con un mayor riesgo de CaP avanzado y pobremente diferenciado al momento de su diagnóstico, debido a las dificultades en la detección precoz en sujetos obesos.⁶ Por todos estos motivos, es un desafío para la Urología hallar técnicas de diagnóstico precoz más apropiadas para este grupo de personas ya que, como se ha visto, el punto de corte establecido tradicionalmente en 4ng/mL puede estar enmascarando a muchos procesos prostáticos malignos, demorando su diagnóstico efectivo mediante biopsia. Por este motivo, en individuos con sobrepeso u obesos este valor crítico debería ajustarse para contemplar la disminución comentada anteriormente, de modo que el punto de corte decisivo para biopsia se situaría cada vez más bajo a medida que aumenta el índice de masa corporal del individuo. De esta manera, aumentarían considerablemente las indicaciones de seguimiento activo de la enfermedad y de biopsias prostáticas. Si a este nuevo criterio le sumáramos la enorme cantidad de varones excedidos de peso que existe actualmente, los costos asociados a determinaciones y biopsias prostáticas aumentarían de manera exponencial y obligarían, seguramente, a tomar nuevas medidas de una magnitud desconocida. Resultará sin dudas mucho más prudente, económico y beneficioso trabajar para reducir o al menos frenar la expansión de la obesidad a través del fomento de hábitos alimentarios saludables y la promoción de la actividad física.

En conclusión, una de las causas de las menores concentraciones de PSA en sujetos excedidos de peso es la hemodilución por mayor volumen plasmático; además, en estos individuos también existe una discreta reducción en la secreción absoluta de proteína PSA, lo cual estaría relacionado a diversos factores aún no dilucidados en su totalidad. Por esta razón, consideramos que se deberían obtener biopsias de los pacientes con sobrepeso u obesidad ante

el hallazgo de un PSA menor al establecido para la población general, según criterios que deberían ser actualizados con esta consideración. Esto permitiría el diagnóstico de muchos CaP que actualmente son

difíciles de detectar, y que luego se desarrollan de manera muy agresiva.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Braguinsky J. Prevalencia de obesidad en América Latina. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2002; 25: 109-15.
- 2- Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2007; 75: 20-9.
- 3- Ministerio de Salud. República Argentina. 2° Encuesta nacional de factores de riesgo 2009 para enfermedades no transmisibles. En http://msal.gov.ar/VIG/PDF/ENFR_2009_presentacion%20ppt.pdf
- 4- Soto Monge T, Lagos Sánchez E. Obesidad y Cáncer: un enfoque epidemiológico (Revisión Bibliográfica). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2009; 587: 27-32.
- 5- Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K. et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1625-38.
- 6- López Fontana C, Recalde GM, Vanrell MC, Di Milta N, Maselli ME, Pérez Elizalde R, López Laur JD. Avances sobre la influencia del tejido adiposo en el adenocarcinoma de próstata. *Actas Urol Esp* 2009; 33 (3): 242-8.
- 7- López Laur JD. *Manual de Urología Moderna*, Buenos Aires, Editorial Atlante, 2005.
- 8- Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Sun L, Rodríguez C, Wang Y, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA* 2007; 298: 2275-80.
- 9- Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre pautas para el Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Próstata. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. 2008.
- 10- Carroll P, Albertsen P, Greene K, Barbaian R et al. PSA best practice statement 2009: Update. *AUA Guidelines*.
- 11- Heidenreich A, Bolla M, Jovian S et al. Guidelines on prostate cancer. *EAU editions* 2009; 1-138.
- 12- Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, Bradshaw P, Hernandez J, Basler J, et al. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer* 2005; 103: 1092-95.
- 13- Werny DM, Thompson T, Saraiya M, Freedman D, Kottiri BJ, German RR et al. Obesity is negatively associated with prostate-specific antigen in U.S. men, 2001-2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 70-6.
- 14- Li F, Shen Z, Lu Y, Yun J, Fan Y, Song C. Serum Prostate Specific Antigen Concentration and Hemodilution Among Chinese Obese Men: A Hematocrit based Formulae for Plasma Volume Estimation is induced. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21 (10): 1731-4.
- 15- Freedland SJ, Wen J, Wuerstle M, Shah A, Lai D, Moalej B, et al. Obesity is a significant risk factor for prostate cancer at the time of biopsy. *Urology* 2008; 72(5): 1102-05.
- 16- Ohwaki K, Endo F, Muraishi O, Hiramatsu S, Yano E. Relationship between Prostate-specific antigen and Hematocrit: Does hemodilution lead to lower PSA concentrations in men with a higher body mass index? *Urology* 2010; 75 (3): 648-52.
- 17- López Fontana C, Maselli ME, Pérez Elizalde R, Di Milta N, Corica Alberto P, López Laur JD. Obesity modifies prostatic specific antigen in men over 45 years. *Arch Esp Urol* 2011; 64 (1): 35-42.
- 18- Hsing AW, Sakoda LC, Chua S Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 843-57.
- 19- Freedland SJ, Platz EA. Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 88-97.
- 20- Mistry T, Digby J, Desai KM, Randeve HS. Obesity and Prostate Cancer: A role for Adipokines. *Eur Urol* 2007; 52 (1): 46-53.
- 21- Freedland SJ, Sun L, Kane CJ, Presti JC, Terris MK, Amling CL, et al. Obesity and Oncological outcome after radical prostatectomy: impact of prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital and Duke Prostate Center Databases. *BJU Int* 2008; 102 (8): 969-74.

- 22- Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953-66.
- 23- Price MM, Hamilton RJ, Robertson CN, Butts MC, Freedland SJ. Body mass index, prostate-specific antigen and digital rectal examination findings among participants in a prostate cancer screening clinic. *Urology* 2008; 71: 787-91.
- 24- Larré S, Azzouzi AR, Cancel-Tassin G, Cormier L, Villette JM, Hoffman P, et al. Impact of obesity on PSA in prostate cancer screening. *Prog Urol* 2007; 17: 815-18.
- 25- Goldstraw MA, Besrani D, Amoroso P, Kirby RS. Is obesity a risk factor for prostate cancer? *BJU Int* 2007; 726-28.
- 26- Frankenberry KA, Somasundar P, Mc Fadden DW, Vona-Davis LC. Leptin induces cell migration and the expression of growth factors in human prostate cancer cells. *Am J Surg* 2004; 188: 560-65.