

## ¿AUMENTA EL SÍNDROME METABÓLICO LA PREDISPOSICIÓN DE PADECER CÁNCER DE PRÓSTATA? REVISIÓN DE LA LITERATURA Y CONCLUSIONES

Francisca Flores<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 31 de octubre, 2020. Aceptado en versión corregida el 14 de diciembre, 2020.

### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de próstata es una de las neoplasias con mayor incidencia y mortalidad en el continente, convirtiéndolo en un tema de relevancia actual. Al respecto, existen estudios afirman que el síndrome metabólico sería un factor de riesgo importante dentro de su patogenia. Es por esto que se ha propuesto combatir el síndrome metabólico como nueva opción terapéutica para la prevención del cáncer de próstata. Sin embargo, la literatura actual es controversial. **Objetivo:** Realizar una revisión bibliográfica sobre las recomendaciones actuales respecto al manejo del síndrome metabólico como método de prevención de cáncer de próstata. **Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline, filtrando el contenido en función de los términos MeSH “prostate cancer”, “metabolic syndrome” y “prevention”. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de guías clínicas y metaanálisis de grandes instituciones líderes a nivel internacional sobre la materia en que recae la investigación. **Resultado y Discusión:** Existe una gran discrepancia en los resultados obtenidos. Algunos estudios respaldan la asociación entre síndrome metabólico y cáncer de próstata, a pesar de que los mecanismos fisiopatológicos no están del todo claros. Por otra parte, también existe evidencia de grandes metaanálisis e instituciones que apoyan lo contrario. Esta divergencia de conclusiones podría ser explicada con la hipótesis que cada componente del síndrome metabólico por separado tendría un rol individual en la patogénesis del cáncer de próstata. **Conclusión:** a pesar de haber literatura a favor, la evidencia actual es insuficiente para recomendar un cambio de estilo de vida o realizar una dieta en particular para disminuir el riesgo de padecer cáncer de próstata. **Palabras clave:** Síndrome metabólico, Cáncer de próstata, Prevención.

### INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha registrado un aumento significativo en la incidencia y mortalidad por cáncer de próstata (CP). Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el CP se ha posicionado como la neoplasia más frecuente en el continente americano, con un total de 412.000 casos nuevos en el año 2014, lo que corresponde al 28% de la incidencia total de cánceres en la región<sup>1</sup>. Asimismo, es el segundo cáncer con mayor mortalidad masculina en América, siendo la causa de un 13% del total de muertes<sup>1</sup>, y en Estados Unidos, durante el año 2017, fue la neoplasia con mayor número de casos nuevos (106 casos por cada 100.000 hombres), seguido por el cáncer de pulmón (62 casos por cada 100.000 hombres)<sup>2</sup>. En el país las cifras son similares, en el año 2014 se registraron 5.681 casos nuevos de cáncer de próstata, posicionándose como el cáncer con mayor incidencia a nivel nacional<sup>3</sup> y, considerando la tasa de mortalidad, es el segundo cáncer más mortal en Chile en hombres, alcanzando un 16,8% del total de muertes oncológicas, solo siendo superado por el cáncer de estómago<sup>3</sup>.

Dichas cifras, que deben ser consideradas alarmantes, han convertido al CP en un tema de gran relevancia para la salud pública, tanto a nivel nacional como continental, dando un impulso hacia el desarrollo de distintas herramientas para prevenir la aparición de esta enfermedad o frenar su progresión, de tal forma de poder disminuir la incidencia y mortalidad asociada. Una de las formas para poder

lograr este objetivo, es poder influir en los factores de riesgo del CP, los cuales se pueden dividir en 2 grandes grupos: (i) los factores no modificables y (ii) los factores modificables.

Dentro del primer grupo se encuentra el factor etario (edad superior a 50 años), la existencia de antecedentes familiares de primer grado de CP, factores raciales (afroamericanos), mutaciones genéticas y la exposición a radiación ionizada o radiación UV<sup>4</sup>. En cambio, los factores modificables se caracterizan principalmente por un estilo de vida poco saludable, tales como el tabaquismo, un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>, el sedentarismo y una alimentación baja en frutas, verduras y pescado, y rica en carnes rojas, proteína animal y grasas saturadas<sup>4-6</sup>.

Tal como se puede desprender de dicha división, únicamente se puede influir sobre el grupo de factores de riesgo modificables, por lo que es en ellos donde se tiene que centrar el esfuerzo terapéutico para lograr una adecuada prevención y disminución de incidencia del CP. Es por esto que el análisis del presente documento se centrará únicamente en los factores de riesgos modificables, que en conjunto pueden ser agrupados en un fenotipo clínico común: el síndrome metabólico (SM).

El SM se caracteriza por la manifestación de un conjunto de características clínicas que tienen como base fisiopatológica una mayor resistencia a la insulina y, por lo tanto, un incremento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares<sup>7</sup>. Para su diagnóstico existen diferentes criterios propuestos

\*Correspondencia: fforest@udd.cl  
2020, Revista Confluencia, 3(2), 182-186



por distintos centros de referencia mundial, debiéndose considerar en dicho análisis que cada país considera una definición distinta del síndrome en función de sus características sociodemográficas locales<sup>8</sup>. Sin embargo, todas estas definiciones comprenden los mismos cinco criterios: (i) la obesidad abdominal, (ii) una presión arterial elevada, (iii) niveles altos de triglicéridos, (iv) niveles bajos de colesterol HDL y, (v) una glicemia de ayuno alterada<sup>8,9</sup>.

Atendiendo a los referidos criterios, se estima que la prevalencia mundial del SM alcanza una cifra del 25%, lo que significa que afecta a más de mil millones de personas a nivel global<sup>10</sup>. Pero eso no es todo, sino que lo que resulta aún más preocupante es el hecho de que, según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2016-2017, en el país dicha prevalencia ascendería a un 40,1% de los chilenos, siendo aproximadamente un 16,1% superior, en términos comparativos, a la mundial<sup>11</sup>.

Ahora, con la intención de analizar las consecuencias del SM, se ha estudiado la relación que este podría tener con diferentes tipos de neoplasia, obteniendo cierto grado de asociación con el cáncer de pulmón<sup>12</sup>, de tiroides<sup>13</sup>, endometrial<sup>14</sup>, ovárico<sup>15</sup> y de mama<sup>16</sup>, entre otros. En ese sentido, existen algunos estudios recientes que apuntan al SM como un factor de riesgo en el desarrollo del CP<sup>17-19</sup>. Es más, algunos autores incluso han llegado a proponer que este sería la causa por la cual, durante las últimas décadas, se ha visto un aumento en la incidencia de CP en el mundo occidental, lo que se debería, a que se ha promovido en la población un estilo de vida que predispone al desarrollo del SM<sup>20,21</sup>.

De esta forma, se ha abierto una nueva opción terapéutica para la prevención del CP, culminando en que algunos autores recomiendan como parte de la práctica clínica fundamental del urólogo reconocer y tratar el SM debido a sus beneficios<sup>22</sup>. Sin embargo, debido a que la evidencia actual es controversial y existe discrepancia en los resultados, es que en la presente revisión bibliográfica se indagó sobre la recomendación vigente en relación al manejo del SM como método de prevención para el CP.

### METODOLOGÍA

Con el motivo de llevar a cabo el referido análisis, se utilizó la base de datos Medline with Full Text, en la que se filtró el contenido mediante un método booleano en función de los términos MeSH “prostate cancer”, “metabolic syndrome” y “prevention”. Además, se limitó a la búsqueda de aquellos archivos publicados los últimos 15 años, en idioma inglés o español y del tipo “publicaciones académicas”, la cual incluye revisiones sistemáticas, artículos de revisión, ensayos clínicos y metaanálisis. Luego, se seleccionaron aquellos trabajos donde la metodología de investigación tuviera la menor cantidad de sesgos y la muestra a estudiar fuera lo

más representativa posible. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de guías clínicas y metaanálisis de grandes instituciones líderes a nivel internacional sobre la materia que recae la investigación, y también se utilizaron trabajos o guías clínicas citadas reiteradamente en los documentos encontrados en Medline. En la Figura 1 se adjunta el flujograma de búsqueda realizado en este artículo de revisión.

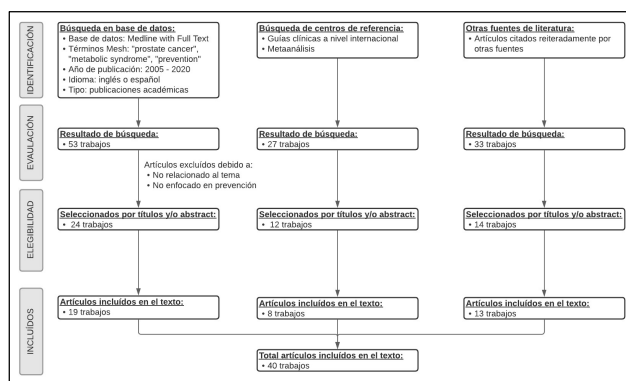


Figura 1. Flujograma de búsqueda

### RESULTADO Y DISCUSIÓN

Existen numerosos trabajos que respaldan al síndrome metabólico como un factor de riesgo relacionado con la aparición del CP. En los inicios de los años 2000, frente al alza en la incidencia de dicha neoplasia, se comenzaron a idear distintas estrategias para fomentar su prevención. Es así como se dio inicio a distintas líneas investigativas para su prevención primaria, dentro de las cuales destaca combatir ciertos factores metabólicos y endocrinológicos que sean potencialmente modificables como, por ejemplo, el SM.

Inicialmente se planteó la hipótesis que el SM y el CP tendrían como fisiopatología común el aumento en los niveles circulantes de insulina<sup>19</sup>. Es así como en aquella época, se comenzaron a publicar múltiples trabajos que apuntaban en dicha dirección. Algunos de ellos estudiaron directamente el síndrome metabólico, mientras que otros analizaron cada componente de dicho síndrome por separado. Por ejemplo, dentro del primer grupo se puede encontrar un estudio de casos y controles del año 2007, que incluyó a 498 hombres afroamericanos y reportó un 80% más de riesgo de desarrollar CP en pacientes con al menos 2 componentes del SM, dentro de los cuales la obesidad abdominal y la hipertensión fueron los que presentaron la mayor asociación<sup>17</sup>. Sin embargo, en otra publicación del mismo autor, a pesar de encontrar una asociación significativa entre SM y CP entre hombres afroamericanos, estos resultados no fueron replicables en población caucásica<sup>18</sup>, abriendo la posibilidad que dichos resultados estén sesgados por un componente racial.

Dado que comenzaron a surgir múltiples estudios, la revisión bibliográfica de Nunzio et al. Fue una de



las primeras en unificar la evidencia que existía hasta la fecha en relación al tema, dando como resultado una asociación directa entre SM y mediadores del desarrollo de CP, a pesar que los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales esto ocurre no estén del todo claros<sup>22</sup>. Incluso esta publicación recomienda como parte fundamental de la práctica clínica en urología, poder reconocer y tratar el SM como método de prevención del CP. Sin embargo, cabe destacar que la mayoría de los trabajos analizados en dicha revisión fueron realizados hace más de 10 años, están basados en población con características sociodemográficas, culturales y raciales específicas, y apuntan a que habría una asociación entre SM y CP, pero no necesariamente demuestran causalidad. Por lo tanto, su análisis e interpretación debería considerar estos posibles sesgos.

Por otro lado, existe evidencia actual que se contraponen a estos estudios. Algunos autores postulan que a pesar de que la hipótesis que plantea que el SM tendría un rol en la patogenia del CP es plausible, la evidencia epidemiológica actual es aún limitada<sup>20</sup>. Así lo respalda en su última revisión uno de los principales referentes del tema a nivel mundial, la Asociación Europea de Urología (EAU), quienes afirman que, a pesar de que hay algunos trabajos que asocian el SM con un mayor riesgo de padecer CP, la evidencia actual es insuficiente para recomendar un cambio de estilo de vida o realizar un tipo de dieta en particular para disminuir el riesgo de padecer dicha enfermedad<sup>23</sup>. Su recomendación se basa en uno de los principales metaanálisis realizados con relación al tema el año 2013, el cual dio como resultado una asociación débil y no significativa entre el SM y CP<sup>24,25</sup>.

Sumado a lo anterior, incluso existen investigaciones que respaldan que habría una relación inversa entre ambas variables<sup>26-28</sup>. Por ejemplo, un estudio retrospectivo realizado en Canadá el año 2015, que incluyó a aproximadamente a unos 4.000 hombres, demostró una asociación negativa entre CP y SM independiente del criterio diagnóstico utilizado para definir SM y del grado de agresividad del cáncer, y dicha asociación es más marcada si el SM se inicia en menores de 40 años<sup>28</sup>. Y, en el mismo sentido, otro estudio realizado en Estados Unidos que incluyó a 6.429 hombres, concluyó que aquellos pacientes diagnosticados con SM tienen un 30% menos de probabilidad de padecer CP<sup>26</sup>.

Desde otro enfoque, si se analizan los componentes diagnósticos del SM por separado, los resultados nuevamente son discrepantes. La mayoría de la evidencia actual apunta a que cada criterio diagnóstico del SM por separado tendría un rol individual en la patogénesis del CP. Por ejemplo, dos estudios realizados en Europa del Norte apuntan a que existe una asociación positiva entre SM y CP,

pero dicho riesgo varía según cuantos componentes del síndrome metabólico se cumplan<sup>29,30</sup>. Uno de estos trabajos está basado en una gran cohorte, donde se realizó seguimiento a 16.207 hombres por 27 años (cohorte de Oslo), dando como resultado un 23% y un 56% más de riesgo dependiendo si se tienen 2 y 3 componentes del síndrome metabólico, respectivamente<sup>29</sup>. El segundo, a pesar de que fue realizado en un período de tiempo más acotado y con una cohorte de menor magnitud, arrojó como resultado un riesgo entre un 56% a un 94% de padecer cáncer de próstata, dependiendo si se cumple con 3 o más componentes del síndrome metabólico, siendo el sobrepeso/obesidad el componente con mayor riesgo<sup>30</sup>. En el mismo sentido, la plataforma electrónica basada en la evidencia UptoDate, destaca que habría una pequeña pero significativa asociación entre obesidad y cáncer de próstata<sup>31</sup>.

De este modo, nuevamente se confirma la existencia de contradicciones evidentes entre las diversas fuentes disponibles en la materia. La EAU, con respecto al componente hipertensivo y la circunferencia de cintura aumentada, afirman que habría un riesgo significativo de padecer CP en un 15% y un 56% respectivamente<sup>24</sup>, mientras que para las alteraciones del colesterol (aumento en los niveles de triglicéridos y disminución de los niveles de HDL), no se ha encontrado asociación positiva o negativa con respecto a la incidencia de CP<sup>24,32,33</sup>. Muy por el contrario, si se analiza las alteraciones del metabolismo de la glucosa (Diabetes Mellitus), un gran metaanálisis demostró que hombres que padecen de Diabetes Mellitus (DM) tendrían un menor riesgo de padecer CP<sup>34</sup>. Incluso, actualmente hay estudios en curso que respaldan el uso de metformina en pacientes con CP<sup>35,36</sup>.

Cabe mencionar que otras guías clínicas de instituciones líderes a nivel internacional, como la Sociedad Americana del Cáncer y la Asociación Americana de Urología, no mencionan específicamente el SM como un factor de riesgo de cáncer de próstata y, al analizar aisladamente a los componentes del SM, solo se hace referencia a la obesidad como un factor que podría estar asociado al cáncer de próstata, pero relacionado a una mayor mortalidad, mayor agresividad y peores respuesta al tratamiento, más no en consideración a su incidencia<sup>37,38</sup>. Más aún, el Instituto Nacional del Cáncer (NIH), en su última edición sobre prevención del cáncer de próstata (marzo, 2020), ni siquiera menciona la obesidad u otro componente del síndrome metabólico dentro de los factores de riesgo para desarrollar CP<sup>39</sup>.

Conforme a todo lo señalado, resulta forzoso concluir algo diferente al hecho de que la evidencia en relación al tema es muy variada y discrepante entre sí, por lo que no se puede establecer una relación de causalidad cierta entre el SM y el CP. Una



hipótesis razonable que explique dichas contradicciones es que la relación entre SM y CP podría depender fundamentalmente del estado de la neoplasia: en etapas iniciales de la enfermedad, el SM tendría un rol protector, mientras que en etapas avanzadas sería un factor agravante, como ha sido propuesto recientemente en una investigación realizada por Hammarsten et al<sup>40</sup>.

Finalmente, resulta pertinente resaltar que en el contexto de esta revisión bibliográfica, no se logró contar con ningún estudio prospectivo con una metodología adecuada que establezca al SM como un factor de riesgo para desarrollar CP. Incluso, llama la atención que grandes instituciones líderes a nivel mundial ni siquiera hagan referencia al tema. Esto reafirma que es un tópico actualmente controversial, y que la falta de evidencia contundente que respalde su asociación y relación de causalidad, hace inseguro poder realizar una recomendación en la práctica clínica.

## CONCLUSIÓN

Uno de los roles del médico es promover la salud y fomentar la prevención de las enfermedades, sobre todo de las patologías que más morbimortalidad conllevan. Por ende, es de suma relevancia adquirir competencias en la formación para prevenirlas, ya sea a través de métodos de screening, derivación oportuna o, aún más relevante, su prevención.

En relación a esto, uno de los principales desafíos que ha tenido el país es reducir el impacto en la morbimortalidad que tienen algunas enfermedades, dentro de las cuales se encuentra el CP, siendo de suma relevancia poder contar con estrategias preventivas para combatir dicha neoplasia. Los últimos años ha estado en boga el rol que podría tener el SM en la patogenia del CP. En ese sentido, se han publicado múltiples estudios que arrojan resultados variados y contradictorios entre sí: unos respaldando su asociación, otros postulando que no habría relación significativa y, finalmente, incluso algunos declarando que el SM tendría un rol protector.

Frente a tan variada evidencia, es trascendental ser críticos y cautelosos a la hora de realizar una recomendación médica a los pacientes. La buena práctica clínica obliga a los profesionales de la salud a realizar indicaciones basadas en la evidencia, para lo cual existen guías clínicas y grandes metaanálisis que pueden orientar al médico.

Es así como, en este caso en particular, los autores de esta revisión se quedan con la conclusión de la Asociación Europea de Urología, la cual postula que la evidencia actual en relación al vínculo de causalidad entre el SM y el CP es insuficiente para recomendar un cambio de estilo de vida o realizar un tipo de dieta en particular para disminuir el riesgo de padecer dicha neoplasia<sup>23</sup>. De esta forma, se abren nuevos desafíos para los centros de investigación, ya

sea desarrollar mayor evidencia en relación al tema o iniciar una nueva línea de estudio en relación a cada componente del SM de forma aislada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer de Próstata en las Américas [Internet]. OPS; 2014 [citado el 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/OPS-Nota-Informativa-Cancer-Prostata-2014.pdf>
2. Centers for Disease Control and Prevention. United States Cancer Statistics: Data Visualizations Tool, based on 2019 submission data (1999-2017) [Internet]. CDC and USCS; 2020 [citado el 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>
3. World Health Organization. Cancer Country Profile: Chile [Internet]. WHO; 2014 [citado el 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/cancer/country-profiles/chl\\_es.pdf](https://www.who.int/cancer/country-profiles/chl_es.pdf)
4. Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z, et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):e484-92.
5. Morote J, Celma A, Planas J, Placer J, Konstantinidis C, Iztueta I, et al. Sedentarism and overweight as risk factors for the detection of prostate cancer and its aggressiveness. *Actas Urolog Española*. 2014;38(4):232-7.
6. Pascual-Geler M, Urquiza-Salvat N, Cozar JM, Robles-Fernandez I, Rivas A, Martinez-Gonzalez LJ, et al. The influence of nutritional factors on prostate cancer incidence and aggressiveness. *Aging Male*. 2018;21(1):31-9.
7. American Heart Association. About Metabolic Syndrome [Internet]. EEUU; 2016 [citado el 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/metabolic-syndrome/about-metabolic-syndrome>
8. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *J Endocr Metab*. 2012;16(1):7-12.
9. Fernández-Ruiz VE, Paniagua-Urbano JA, Solé-Agustí M, Ruiz-Sánchez A, Gómez-Marín J. Prevalencia de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en un área urbana de Murcia. *Nutr Hosp* [Internet]. 2014 [citado el 27 de septiembre de 2020];30(5):1077-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.30.5.7681>
10. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
11. Ministerio de Salud, Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: segunda entrega de resultados [Internet]. Santiago: Departamento de Epidemiología. Subsecretaría de Salud Pública; 2018 [citado el 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/01/2-Resultados-ENS\\_MINSAL\\_31\\_01\\_2018.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/01/2-Resultados-ENS_MINSAL_31_01_2018.pdf)
12. Sin S, Lee C-H, Choi SM, Han K-D, Lee J. Metabolic Syndrome and Risk of Lung Cancer: An Analysis of Korean National Health Insurance Corporation Database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):dgaa596
13. Park J-H, Choi M, Kim J-H, Kim J, Han K, Kim B, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Thyroid*. 2020;30(10):1496-1504.





14. Arthur RS, Kabat GC, Kim MY, Wild RA, Shadyab AH, Wactawski-Wende J, et al. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in postmenopausal women: a prospective study. *Cancer Causes & Control*. 2019;30(4):355-63.
15. Michels KA, McNeel TS, Trabert B. Metabolic syndrome and risk of ovarian and fallopian tube cancer in the United States: An analysis of linked SEER-Medicare data. *Gynecol Oncol*. 2019;155(2):294-300.
16. Zhao P, Xia N, Zhang H, Deng T. The Metabolic Syndrome Is a Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Facts*. 2020;13:384-96.
17. Beebe-Dimmer JL, Dunn RL, Sarma AV, Montie JE, Cooney KA. Features of the metabolic syndrome and prostate cancer in African-American men. *Cancer*. 2007;109(5):875-81.
18. Beebe-Dimmer JL, Nock NL, Neslund-Dudas C, Rundle A, Bock CH, Tang D, et al. Racial differences in risk of prostate cancer associated with metabolic syndrome. *Urology*. 2009;74(1):185-90.
19. Hammarsten J, Peeker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. *Nat Rev Urol*. 2011;8(9):483-94.
20. Hsing AW, Sakoda LC, Chua S Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):s843-57.
21. Buschemeyer WC 3rd, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *Eur Urol*. 2007;52(2):331-43.
22. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol*. 2012;61(3):560-70.
23. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* [Internet]. 2017 [citado el 27 de septiembre de 2020];71(4):618-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
24. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(2):132-9.
25. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402-11.
26. Tande AJ, Platz EA, Folsom AR. The metabolic syndrome is associated with reduced risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 2006;164(11):1094-102.
27. Morote J, Ropero J, Planas J, Bastarós JM, Delgado G, Placer J, et al. Metabolic syndrome increases the risk of aggressive prostate cancer detection. *BJU International*. 2013;111(7):1031-6.
28. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent M-É. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*. 2015;15:913.
29. Lund Håheim L, Wisløff TF, Holme I, Nafstad P. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol*. 2006;164(8):769-74.
30. Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, Pukkala E, Hakkarainen A, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2004;13(10):1646-50.
31. Sartor A Oliver. Risk factors for prostate cancer. UptoDate [Internet]. 2020 [citado el 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer/print>
32. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16(3):254-9.
33. YuPeng L, YuXue Z, PengFei L, Cheng C, YaShuang Z, DaPeng L, et al. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015;24(7):1086-93.
34. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2006;15(11):2056-62.
35. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*. 2014;66(6):1012-20.
36. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(4):338-51.
37. American Urology Association. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline [Internet]. EEUU; 2017 [citado el 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-guideline>
38. American Cancer Society. Prostate Cancer Risk Factors [Internet]. EEUU; 2020 [citado el 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
39. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Prostate Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version. En: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [citado el 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65968/>
40. Hammarsten J, Damber J-E, Haghsheno MA, Mellström D, Peeker R. A stage-dependent link between metabolic syndrome components and incident prostate cancer. *Nature reviews Urology*. 2018;15(5):321-33.

