

ARTÍCULO ORIGINAL

Terapia de privación de andrógenos y obesidad mórbida: ¿tienen en común el riesgo cardiovascular por síndrome metabólico?

S. Cleffi^a, A.S. Neto^b, L.O. Reis^{c,*}, Priscila Maia^d, F. Fonseca^d, M.L. Wroclawski^{e,f}, M. Neves^f, A.C.L. Pompeo^f, A. Del Giglio^{g,h}, E.F. Fariaⁱ y M. Tobias-Machado^{b,e,h}

^a Departamento de Cardiología, FMABC, São Paulo, Brasil

^b Departamento de Oncología Urológica, FMABC, São Paulo, Brasil

^c Departamento de Oncología Urológica, Universidad de Campinas, Unicamp, São Paulo, Brasil

^d Laboratorio de Biología tumoral, FMABC, São Paulo, Brasil

^e Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, São Paulo, Brasil

^f Departamento de Urología, FMABC, São Paulo, Brasil

^g Departamento de Oncología, FMABC, São Paulo, Brasil

^h Hospital Albert Einstein, São Paulo, Brasil

ⁱ Hospital do Câncer de Barretos, São Paulo, Brasil

Recibido el 8 de septiembre de 2010; aceptado el 12 de enero de 2011

Accesible en línea el 2 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Síndrome metabólico;
Riesgo
cardiovascular;
Obesidad mórbida;
Privación/ supresión
de andrógenos

Resumen

Antecedentes: A pesar de que el uso de la terapia de privación de andrógenos (TPA) ha producido una mejora en la supervivencia de hombres con cáncer de próstata avanzado, el hipogonadismo resultante se asocia con efectos negativos acusados, comparables a los que se observan en la obesidad mórbida, estando el riesgo cardiovascular entre los más letales.

Objetivos: Evaluar el síndrome metabólico, las anomalías metabólicas y el riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer de próstata sometidos a TPA, sin TPA y con obesidad mórbida.

Métodos: Se trata de un estudio transversal que incluye a 79 hombres con cáncer de próstata, de los cuales 54 están sometidos a TPA y en 25 está ausente esta terapia, incluyéndose también a 91 pacientes con obesidad mórbida agrupados por sexo y edad. Para definir el síndrome metabólico empleamos los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (FID). Se compararon las anomalías metabólicas, los marcadores metabólicos y la puntuación Framingham entre los pacientes en terapia TPA, sin terapia TPA y con obesidad mórbida con el fin de predecir el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años.

Resultados: Los pacientes en terapia TPA presentaron una incidencia mucho mayor de diabetes y obesidad centralizada, así como mayores niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LBD), en comparación con los varones eugonadales. El riesgo cardiovascular medio fue significativamente superior en pacientes sometidos a TPA ($39,97 \pm 12,53\%$ vs. $26,09 \pm 14,80\%$;

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: reisleo@unicamp.br (L.O. Reis).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Metabolic syndrome;
Cardiovascular risk;
Morbid obesity;
Androgen deprivation

$p=0,021$). Los sujetos con obesidad mórbida tenían un mayor riesgo de enfermedad coronaria a 10 años, comparable a la de los pacientes sometidos a TPA ($p=0,054$).

Conclusión: Este estudio apunta a que en los pacientes sometidos a TPA la preponderancia de anomalías metabólicas y riesgos cardiovasculares es mayor, siendo similar a la observada en sujetos con obesidad mórbida. Es posible que ambos procesos tengan en común el riesgo cardiovascular por vía de síndrome metabólico.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Androgen Deprivation Therapy And Morbid Obesity: Do They Share Cardiovascular Risk Through Metabolic Syndrome?

Abstract

Background: Although the use of androgen deprivation therapy (ADT) has resulted in improved survival in men with advanced prostate cancer, the resulting hypogonadism is associated with profound adverse effects comparable to those found in morbid obesity, being cardiovascular risk among the most lethal.

Objectives: Evaluate metabolic syndrome, metabolic abnormalities and cardiovascular risk in patients with prostate cancer under ADT, not under ADT and morbid obese men.

Methods: This is a cross-sectional study that involves 79 men presenting prostate cancer, of whom 54 under ADT and 25 not under ADT and 91 morbidly obese patients paired by sex and age. To define metabolic syndrome, we used the International Diabetes Federation (IDF) criteria. Metabolic abnormalities, metabolic markers and Framingham score to predict the ten year coronary heart disease risk were compared among patients under ADT, not under ADT and morbid obese.

Results: Patients under ADT presented significantly greater occurrence of diabetes and central obesity and higher levels of total cholesterol and low density lipoprotein (LDL) compared to eugonadal men. The mean cardiovascular risk was significantly higher in patients under ADT ($39.97 \pm 12.53\%$ vs. $26.09 \pm 14.80\%$; $p=0.021$). Morbidly obese subjects had increased ten year coronary heart disease risk; comparable to patients under ADT ($p=0.054$).

Conclusion: This study suggests that patients under ADT show higher prevalence of metabolic abnormalities and cardiovascular risk similar to those found in morbidly obese subjects. It is possible that both processes share cardiovascular risk through metabolic syndrome.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata (CP) constituye el segundo tipo de cáncer en importancia entre los varones, sólo superado por el cáncer de piel no melanoma. El tratamiento de elección del CP localizado y limitado es la cirugía local, la radioterapia o la vigilancia activa^{1,2}.

En 1941 Huggins et al³ describieron la dependencia de los andrógenos del CP en un trabajo que les daría el premio Nobel. Desde entonces, la terapia de privación de andrógenos (TPA) con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) u orquiectomía bilateral ha pasado a ser el principal tratamiento para el CP metastásico o recidivante.

Asimismo, el empleo de la TPA viene aumentando con la defensa de la TPA adyuvante en pacientes asintomáticos con CP localmente avanzado, así como con la inclusión de la TPA temporal adyuvante en el tratamiento multimodal del CP localizado de alto riesgo⁴.

De forma parecida a la mayor presencia de la TPA, las cifras globales relativas al aumento de la obesidad mórbida son llamativas, sobre todo debido a su aumento entre los varones. Se trata de una situación que lleva a invocar medidas que promuevan la adopción de formas de vida

saludables y actitudes preventivas, teniendo en cuenta que ambos procesos tienen en común un aumento de la morbilidad cardiovascular.

Existe una serie de efectos secundarios de la TPA y consecuencias que tiene la obesidad mórbida que son menos conocidos como, por ejemplo, el aumento a la resistencia periférica a la insulina, la dislipidemia y el desarrollo del síndrome metabólico (SM), que pueden influir en el aumento del riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular, lo que tiene como consecuencia la disminución de la supervivencia en este tipo de pacientes⁵⁻⁷.

La incidencia del SM, la diabetes, la disfunción endotelial y la hipertensión en los obesos mórbidos y estas comorbilidades se han asociado de manera distintiva con el hipogonadismo. Mientras que el hipogonadismo podría ser un factor independiente del SM en la TPA, los componentes que predisponen al SM en el cuadro de obesidad mórbida promueven el hipogonadismo. El SM fue propuesto por vez primera como proceso clínico por Reaven en 1988, y ha sido popularizado por diversas instituciones sanitarias como manera de identificar a pacientes con mayor riesgo de enfermedad coronaria o diabetes tipo 2⁸.

No hace mucho que se ha destacado al SM como una vía importante hacia el aumento de la morbilidad

cardiovascular en obesidad mórbida y TPA; no obstante, la comparación entre esta dolencia y la que se hace susceptible de esta última terapia, así como la forma en que siguen una misma evolución, debe explorarse con mayor detenimiento.

A través de un estudio transversal, estudiamos y comparamos alteraciones del metabolismo, marcadores metabólicos y riesgo cardiovascular entre pacientes de CP sometidos a TPA, exentos de dicha terapia y con obesidad mórbida.

Métodos

Para la participación en el presente estudio se eligió a 79 pacientes varones en sucesión, pacientes que presentaban CP de alto riesgo (estado T2c o nivel de PSA >20 ng/ ml o puntuación Gleason ≥ 8)⁹, sin otras comorbilidades aparte de SM según los criterios definidos por la Federación Internacional de Diabetes (FID)¹⁰ y sin terapia aplicada previamente contra el CP, a 54 sometidos a TPA y a 25 no sometidos a TPA ni al uso crónico de fármacos como los corticoesteroides. Los criterios de exclusión fueron el no prestar consentimiento para la participación en el estudio o el no cumplimiento de los criterios de inclusión.

Se comparó a los pacientes con un grupo de 91 enfermos de obesidad mórbida procedentes de un programa de cirugía bariátrica y que se encontraban en fase de evaluación inicial previa a la intervención; se agrupó a estos últimos por sexo y edad, y no presentaban otras comorbilidades aparte del SM (según los criterios de la FID)¹⁰, historia de CP ni terapia hormonal. La obesidad mórbida se definió de acuerdo a un índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/ m².

Se tomaron muestras de sangre transcurrido un periodo de ayuno mínimo de 8 horas. El IMC se definió como el peso corporal del individuo dividido por el cuadrado de su altura. Para definir el síndrome metabólico utilizamos los criterios de la FID¹⁰: circunferencia de la cintura ≥ 94 cm en hombres, ≥ 80 cm en mujeres o IMC ≥ 30 kg/ m²; niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/ dl (1,7 mmol/l) y/ o tratamiento específico; niveles de LAD < 40 mg/ dl (1 mmol/ l) en hombres, < 50 mg/ dl (1,3 mmol/ l) en mujeres y/ o tratamiento específico; glucosa en ayunas ≥ 100 mg/ dl (5,6 mmol/ l) y/o diabetes tipo 2; presión sistólica ≥ 130 mm Hg, presión diastólica ≥ 85 mm Hg y/o tratamiento específico.

Para recibir un diagnóstico de SM los pacientes debían mostrar al menos tres de los 5 factores de riesgo. Utilizamos la escala de Framingham para predecir el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años¹¹.

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS v16.0). Las variables cuantitativas se compararon utilizando el test "t" de Student, y las cualitativas con la prueba exacta de Fisher. El coeficiente de asociación entre las variables cuantitativas se estableció mediante la correlación lineal de Pearson. Se consideraron significativos los valores $p < 0,05$ en ambas variables.

El estudio se llevó a cabo con aprobación del Comité ético de investigación, habiendo prestado todos los pacientes su consentimiento para la participación en el mismo.

Resultados

La edad media de los participantes fue de $73,28 \pm 7,71$ años (tabla 1), siendo de $69,31 \pm 6,33$ años en los pacientes con obesidad mórbida ($p > 0,05$). La incidencia de alteraciones

Tabla 1 Anomalías metabólicas y marcadores metabólicos entre pacientes de cáncer de próstata con y sin terapia de privación de andrógenos

	Con TPA (n = 54)	Sin TPA (n = 25)	Valor p
<i>Anomalías metabólicas</i>			
Hipertensión ^a	39 (72,2%)	16 (64,0%)	0,335
Diabetes	14 (25,9%)	3 (12,0%)	0,043
Síndrome metabólico	29 (53,7%)	6 (24,0%)	0,052
Hipertrigliceridemia ^b	17 (31,4%)	7 (28,0%)	0,782
Obesidad centralizada ^c	38 (70,3%)	9 (36,0%)	0,008
<i>Marcadores metabólicos</i>			
Edad (años)	73,06 \pm 7,57	73,76 \pm 8,16	0,742
Puntuación Gleason	7,25 \pm 1,27	6,60 \pm 0,54	0,064
IMC (kg/ m ²)	25,55 \pm 4,27	24,79 \pm 3,08	0,490
Colesterol (mg/ dl)	216,37 \pm 47,24	193,57 \pm 51,43	0,049
LBD (mg/ dl)	124,58 \pm 34,26	105,92 \pm 37,07	0,038
LMBD (mg/ dl)	30,50 \pm 16,68	25,76 \pm 11,62	0,073
LAD (mg/ dl)	61,81 \pm 21,24	56,78 \pm 12,78	0,295
TG (mg/ dl)	159,86 \pm 97,17	179,64 \pm 195,59	0,562
Glucosa en ayunas (mg/ dl)	101,76 \pm 23,40	103,78 \pm 18,97	0,747
Cintura abdominal (cm)	97,48 \pm 8,39	91,23 \pm 21,40	0,031
Presión sistólica (mm Hg)	130,18 \pm 13,93	131,20 \pm 15,36	0,773
Presión diastólica (mm Hg)	83,98 \pm 14,45	88,00 \pm 9,12	0,139

^a Definido como una presión sistólica ≥ 140 mm Hg o una presión diastólica ≥ 90 mm Hg.

^b Definido como triglicéridos ≥ 150 mg/ dl.

^c Definido como cintura abdominal ≥ 94 cm.

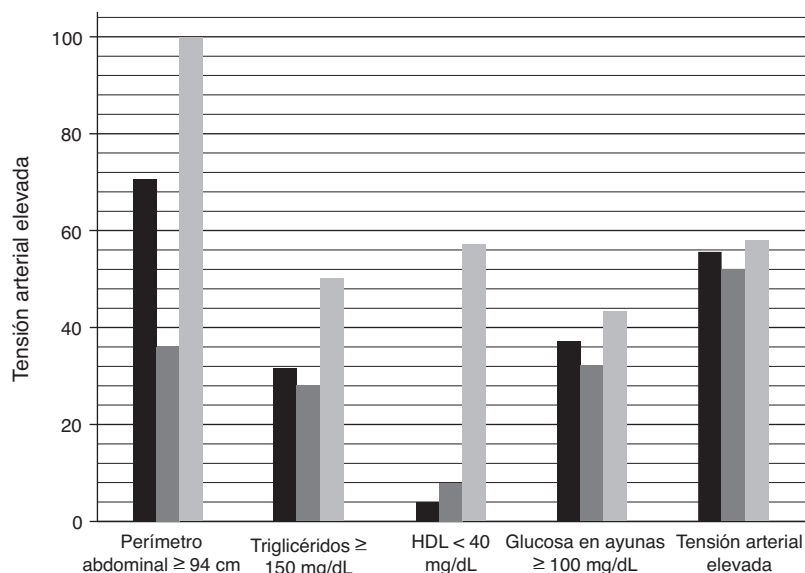


Figura 1 Prevalencia de anomalías metabólicas entre pacientes sometidos a TPA (barras negras), no sometidos a TPA (barras gris oscuro) y hombres con obesidad mórbida (barras gris claro).

metabólicas y el nivel de marcadores metabólicos entre los varones con CP sin terapia de supresión de andrógenos se muestra en la [tabla 1](#). Los pacientes sujetos a TPA (con una duración media de $15,37 \pm 2,48$ meses) mostraron una ocurrencia marcadamente superior de diabetes de tipo 2 y de obesidad centralizada ($p < 0,05$). Se observó también cierta tendencia hacia una mayor incidencia del SM en pacientes sujetos a TPA, sin llegar a alcanzar significado estadístico ($p = 0,052$). Los niveles de colesterol y lipoproteína de baja densidad (LBD) y la circunferencia abdominal fueron mayores en el grupo sujeto a TPA. En nuestro estudio la incidencia de SM en pacientes de CP llegaba al 44,3%.

El riesgo medio de enfermedad coronaria a 10 años para los participantes fue de $27,29 \pm 13,97\%$. Al clasificarse en función del uso o ausencia de aplicación de TPA, el resultado fue de $39,97 \pm 12,53\%$ en pacientes sometidos a TPA y de $26,09 \pm 14,80\%$ en pacientes sin dicha terapia ($p = 0,021$). Los sujetos con obesidad mórbida apuntaban un riesgo de enfermedad coronaria a 10 años de $46,23 \pm 10,98\%$, siendo superior al de los pacientes sin TPA ($p = 0,001$), pero similar al de los pacientes con TPA ($p = 0,054$).

En la [figura 1](#) se expresa la incidencia de anomalías metabólicas entre pacientes con y sin terapia TPA, así como la cohorte de sujetos con obesidad mórbida. La incidencia de obesidad centralizada variaba dependiendo del grupo, aumentando de manera progresiva desde la menor incidencia en hombres sin TPA, pasando por los sujetos a TPA para ser mayor en los que padecían obesidad mórbida.

La preponderancia de bajos niveles de LAD y triglicéridos elevados era superior en los sujetos con obesidad mórbida, dándose una prevalencia similar de la glucosa elevada en ayunas y la hipertensión en los tres grupos. En la [figura 2](#) se muestra que el IMC era mayor en los sujetos con obesidad mórbida ($p = 0,001$), la LBD y el colesterol también eran mayores y la LAD menor en los obesos mórbidos en comparación con los pacientes sin terapia TPA ($p = 0,021$; $p = 0,030$ y $p = 0,002$, respectivamente).

Discusión

A pesar de que el empleo de la TPA ha supuesto una mejora de la supervivencia en los pacientes de CP avanzado, el hipogonadismo consiguiente se asocia a efectos secundarios acusados, incluyendo sofocos, ginecomastia, pérdida ósea, descenso de la libido, SM, diabetes, disfunción eréctil y cambios en la composición corporal expresados en el aumento del IMC, el descenso de la masa corporal magra y el aumento de la grasa corporal^{12,13}.

Por otra parte, la obesidad mórbida se relaciona con ginecomastia, osteoporosis, descenso de la libido, SM, diabetes, disfunción eréctil e hipogonadismo. Aunque el hipogonadismo es menos intenso en la obesidad mórbida en comparación con la TPA (hipogonadismo frente a niveles de castración), el riesgo cardiovascular parece ser equivalente, como demuestra este estudio. No obstante, en lo que a nuestro saber alcanza, no existe ningún estudio en el que se comparen el riesgo cardiovascular o la mortalidad entre hombres sometidos a TPA y obesos mórbidos.

El mecanismo que subyace al aumento del riesgo cardiovascular probablemente obedezca a una diversidad de factores, tanto en la TPA como en la obesidad, y ambos procesos presentan rasgos comunes en cuanto a resultados en forma de elevada incidencia del SM, la diabetes y el hipogonadismo. Estas comorbilidades se han asociado claramente a la disfunción endotelial.

Saigal et al¹⁴ observaron un 20% de aumento del riesgo de sucesos cardiovasculares en hombres sometidos a TPA durante al menos un año, en comparación con los que no lo estaban. La probabilidad de desarrollo de la diabetes en estos hombres es 1,4 veces mayor; entre el 21 y 31% muestran una mayor tendencia a sufrir fracturas, así como a padecer incapacidades progresivas, especialmente en el caso de las cohortes de más edad¹⁵.

En cuanto al espectro de control de la glucemia, los hombres tratados mediante TPA presentan un mayor riesgo de

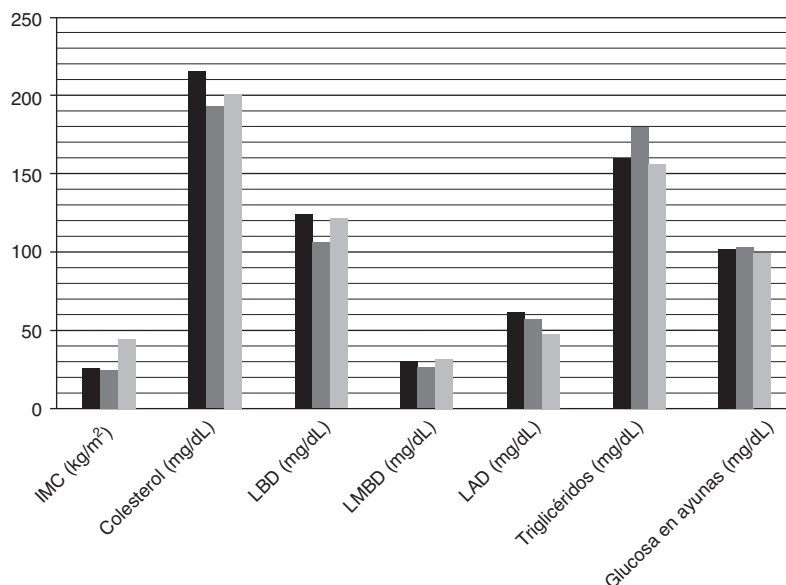


Figura 2 Parámetros bioquímicos entre pacientes sometidos a TPA (barras negras), no sometidos a TPA (barras gris oscuro) y hombres con obesidad mórbida (barras gris claro).

desarrollar resistencia a la insulina e hiperglucemia. En un estudio transversal reducido los niveles de glucosa e insulina en ayunas eran bastante más altos en hombres en TPA, una vez realizado el ajuste por edad e IMC¹⁶. Es más, en un estudio prospectivo de 12 semanas sobre 25 hombres no diabéticos con CP, y en los que se iniciaba la TPA, la sensibilidad media a la insulina descendió en un 12,8% respecto al nivel de referencia. Al mismo tiempo, los niveles plasmáticos de insulina en ayunas aumentaron en un 25,9%, observándose un pequeño aumento de la HbA_{1c}¹⁷.

En un estudio transversal que comparaba a 16 hombres sometidos a TPA durante un periodo ≥ 1 año, 14 hombres eugonadales con ajuste etario y CP localizado que habían sido sometidos a terapia local, y 14 hombres eugonadales con control de edad sin historial previo de cáncer, diabetes ni dislipidemia, los hombres sujetos a TPA mostraban niveles mucho mayores de colesterol total que los de los restantes grupos¹⁸. Asimismo, en un ensayo clínico prospectivo en que se incluyeron 1.102 hombres, transcurrido cierto tiempo desde el inicio de la TPA se observaron aumentos significativos del colesterol total y los triglicéridos, con aumento de la LAD¹⁹. Estos cambios en el perfil lipídico aumentan el riesgo cardiovascular en pacientes con PCa sometidos a TPA. En un estudio de observación de hombres con CP sometidos a TPA se encontró un aumento del riesgo de enfermedad coronaria (1,16), infarto de miocardio (1,11) y muerte cardíaca súbita (1,16)²⁰.

Nuestro estudio muestra que los pacientes sometidos a TPA presentan un mayor riesgo cardiovascular y mayores perfiles lipídicos y glucémicos. Los parámetros observados eran similares a los encontrados en sujetos con obesidad mórbida, aunque distintos a los imperantes en pacientes no sujetos a TPA.

Los pacientes en TPA tenían una mayor circunferencia de cintura en comparación con los no sometidos a esta terapia; no obstante, el IMC era parecido en ambos grupos, lo cual iba a favor de la presencia de obesidad visceral en el grupo de TPA, lo cual aumenta el riesgo cardiovascular.

Por otra parte, a pesar del mayor riesgo cardiovascular observado en los pacientes en TPA, los niveles de LAD, que son uno de los componentes fundamentales de la cascada de la aterogénesis, no se modifican con la terapia hormonal, con lo cual queda espacio para futuros estudios.

Desde una perspectiva patofisiológica la relación entre la deficiencia androgénica, disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular es de gran complejidad. La resistencia a la insulina, que se ve exacerbada por la deficiencia androgénica, podría intervenir en la disfunción endotelial y la enfermedad cardiovascular²¹. Los mecanismos inherentes a la lipotoxicidad, entre los que se incluye la agresión oxidativa y la señalización proinflamatoria, y los mecanismos de la glucotoxicidad, que incluyen la agresión oxidativa, glucación avanzada y formación de productos, la vía de la hexosamina y la señalización proinflamatoria, están también relacionados con la disfunción endotelial y la enfermedad cardiovascular²².

A pesar de encontrarse fuera del ámbito de este estudio es probable que el riesgo cardiovascular se presente a través de distintas vías por las que se desarrollen las distintas rutas de la obesidad mórbida y la TPA, aunque ambas rutas compartan el síndrome metabólico como proceso de fondo significativo.

En este contexto, los andrógenos desempeñan un papel fundamental en la regulación de las isoformas de la sintasa metabólica y del óxido nítrico (ONS), así como el equilibrio estructural en el endotelio vascular. El entorno de los esteroideos y, en concreto, el nivel de estradiol, puede influir en el tono vascular a través del factor de crecimiento del endotelio vascular o del óxido nítrico, influyendo a su vez en el riesgo cardiovascular²³.

Están aún por definir los mecanismos patogénicos responsables de la reducción de la testosterona, sin que sea posible aún comprenderlos. La tasa de producción de estrógenos también aumenta con la obesidad, siendo su posible causa la aromatización de los andrógenos por los adipocitos²⁴.

En este sentido, se ha observado que, en hombres obesos, la administración de testolactona (un inhibidor de la actividad de la aromatasas) aumenta los niveles de testosterona circulante, reduciendo los de estradiol. Pero es otro detalle que apunta a la posible implicación de un mecanismo centralizado, ya que la secreción pulsátil de gonadotropinas (reguladas por los centros del hipotálamo) queda trastornada en presencia de obesidad grave²⁵.

Asimismo, existe información que sugiere que la hipofunción de las células de Leydig en sujetos obesos está relacionada con la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, situación que mejora si se corrigen estas anomalías metabólicas con la reducción de peso²⁶.

La obesidad constituye un complejo trastorno psicosocial y endocrino para el cual la cirugía de derivación gástrica es una de las pocas opciones de tratamiento que han probado producir una pérdida de peso significativa, acompañada de un aumento de la expectativa de vida y de la mejora de numerosas comorbilidades, tales como la diabetes tipo 2, la hipertensión, la función hormonal y sexual y el consiguiente riesgo cardiovascular²⁷.

De forma similar, la terapia hormonal sustitutiva en hombres castrados o la interrupción de la TPA podrían restablecer el papel protector de los andrógenos en relación con la pérdida ósea, el SM, la diabetes y los sucesos cardiovasculares. La reversibilidad de estos procesos documentados deberá definirse en mayor profundidad en estudios futuros.

En los últimos 20 años hemos asistido a cambios fundamentales tanto en términos de diagnóstico como de tratamiento del CP^{28,29}. Dos de los elementos motores de este cambio han sido el desarrollo de análisis del antígeno prostático específico y la disponibilidad de intervenciones farmacológicas efectivas para la reducción o eliminación de los efectos de los andrógenos. Evidentemente, ahora podemos reconocer que, a pesar de salvar vidas a través del filtrado y tratamiento efectivo de la enfermedad identificada, nuestras intervenciones tienen un alto coste en cuanto a la morbilidad desarrollada en nuestros pacientes¹³.

Nuestro análisis presenta ciertas limitaciones en cuanto a su trazado transversal. Es preciso volver a analizar los datos en ensayos prospectivos más amplios en los que se disponga de acceso a la mortalidad cardiovascular y se puedan tener en cuenta las consecuencias de la pérdida de peso y la recuperación de andrógenos, así como la cantidad de tiempo en TPA o los niveles de IMC necesarios para que se produzca un aumento del riesgo cardiovascular. Asimismo, a pesar de que se han descrito algunas tendencias hacia la obtención de resultados significativos, se deberían confirmar en estudios futuros los datos presentados. Tampoco se controlaron en nuestro análisis otros factores que contribuyen a un mayor riesgo cardiovascular, como la dieta y el estilo de vida. Y, de manera inversa, este estudio supone una serie de contribuciones significativas, incluyendo la evaluación metabólica detallada y la presencia de un grupo control (pacientes con CP no sometidos a TPA) que ofrece un sustrato para la depuración metodológica de futuras valoraciones.

Es preciso vigilar el riesgo cardiovascular en pacientes sometidos a TPA y en varones con obesidad mórbida; se justifica la adopción de enfoques preventivos en estos pacientes mientras se mantengan las condiciones de fondo, y debería considerarse detenidamente al plantearse la TPA como terapia para el CP^{1,2}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reis LO, Sasse AD, Matheus WE, Denardi F, Stopiglia RM, da Silva MM, et al. Prostate cancer: evidence based clinical practice. *Actas Urol Esp.* 2009;33:344–50.
2. Gugliotta A, Ferreira U, Reis LO, Matheus WE, Denardi F, Mamprim Stopiglia R, et al. Satisfaction analysis in men presenting with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiotherapy: psychological and social aspects. *Actas Urol Esp.* 2008;32:411–6.
3. Huggins C, Stevens Jr RF, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. The effects of castration on advanced carcinoma of prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43:209–23.
4. Hakimian P, Blute Jr M, Kashanian J, Chan S, Silver D, Shabsigh R. Metabolic and cardiovascular effects of androgen deprivation therapy. *BJU Int.* 2008;102:1509–14.
5. Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men. *Am J Med.* 2001;110:563–72.
6. Basaria S, Lieb J 2nd, Tang AM, DeWeese T, Carducci M, Eisenberger M, et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:779–86.
7. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care.* 2000;23:490–4.
8. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595–607.
9. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280:969–74.
10. International Diabetes Federation (IDF). Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (2005). Disponible en: www.idf.org/metabolic_syndrome.
11. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991;83:356–62.
12. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837–47.
13. Carroll P. Early stage prostate cancer—do we have a problem with over-detection, overtreatment or both? *J Urol.* 2005;173:1061–2.
14. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer.* 2007;110:1493–500.
15. Glode LM. Metabolic Syndrome and Prostate Cancer. *Cancer.* 2008;112:2103–5.
16. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen deprivation therapy. *Cancer.* 2006;106:581–8.
17. Smith M, Lee H, Nathan D. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1305–8.
18. Braga-Basaria M, Muller DC, Carducci MA, Dobs AS, Basaria S. Lipoprotein profile in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Int J Impot Res.* 2006;18:494–8.

19. Yannucci J, Manola J, Garnick MB, Bhat G, Bubley GJ. The effect of androgen deprivation therapy on fasting serum lipid and glucose parameters. *J Urol*. 2006;176:520–5.
20. Keating NL, O'Malley J, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4448–56.
21. Traish AM, Saad F, Guay AT. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl*. 2009;30:23–32.
22. Kim J, Montagnani M, Koh K, Quon M. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2006;113:1888–904.
23. Mancini A, Milardi D, Bianchi A, Summaria V, De Marinis L. Increased estradiol levels in venous occlusive disorder: A possible functional mechanism of venous leakage. *Int J Impot Res*. 2005;17:239–42.
24. Makhsida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: Implications for testosterone therapy. *J Urol*. 2005;174:827–34.
25. Zumoff B, Miller KL, Strain GW. Reversal of hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism*. 2003;52:1126–8.
26. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2636–41.
27. Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC, de Oliveira LC, Chaim EA, Fregonesi A, et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl*. 2010;33:736–44.
28. Reis LO, Pereira TC, Lopes-Cendes I, Ferreira U. MicroRNAs: a new paradigm on molecular urological oncology. *Urology*. 2010;76:521–7.
29. Reis LO, Vieira LF, Zani EL, Denardi F, de Oliveira LC, Ferreira U. Assessment of serum chromogranin-A as prognostic factor in high-risk prostate cancer. *J Investig Med*. 2010;58:957–60.