



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**Determinación de Antígeno Prostático Específico
(PSA) en la práctica clínica: aplicación e interpretación**

María del Carmen Bernal Soriano

Directora de la tesis

Dra. Dña. Lucy Anne Parker

Codirectora de la tesis

Dra. Dña. María Teresa López Garrigós

Universidad Miguel Hernández de Elche

- 2021 -





La presente Tesis Doctoral, titulada “**Determinación de Antígeno Prostático Específico (PSA) en la práctica clínica: aplicación e interpretación**”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

- Bernal-Soriano MC, Lumbreras B, Hernández-Aguado I, Pastor-Valero M, López-Garrigos M, Parker LA. Untangling the association between prostate-specific antigen and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;59:11-26. DOI: 10.1515/cclm-2020-0145
- Bernal-Soriano MC, Parker LA, López-Garrigós M, Hernández-Aguado I, Gómez-Pérez L, Caballero-Romeu J-P, et al. Do the Prostate-Specific Antigen (PSA) Tests That Are Ordered in Clinical Practice Adhere to the Pertinent Guidelines? *J Clin Med* 2021;10(12):2650. DOI: 10.3390/jcm10122650





La Dra. Dña. *Lucy Anne Parker*, directora, y Dra. Dña. *María Teresa López Garrigós*, codirectora de la tesis doctoral titulada **“Determinación de Antígeno Prostático Específico (PSA) en la práctica clínica: aplicación e interpretación”**

INFORMA/N:

Que Dña. *María del Carmen Bernal Soriano* ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Determinación de Antígeno Prostático Específico (PSA) en la práctica clínica: aplicación e interpretación”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant a 01 de septiembre de 2021

Directora de la tesis

Dra. Dña. *Lucy Anne Parker*

Codirectora de la tesis

Dra. Dña. *María Teresa López Garrigós*





El Dr. D. *Vicente Francisco Gil Guillen*, Coordinador/a del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

INFORMA:

Que Dña. *María del Carmen Bernal Soriano* ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “**Determinación de Antígeno Prostático Específico (PSA) en la práctica clínica: aplicación e interpretación**” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant a 01 de septiembre de 2021

Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillen

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas





Financiación:

Instituto de Salud Carlos III (Agencia Estatal de Investigación/MINECO) y por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) “Una manera de hacer Europa” (Referencia: PI17/01883)





Agradecimientos

Son muchas las personas que de una forma u otra han sido participes en mi desarrollo, que me han permitido llegar hasta donde me encuentro hoy día, tanto a nivel personal como profesional. Unos me han hecho el camino más fácil otros me han hecho más fuerte, pero todos me han enseñado algo y han dejado algo en mí que les agradezco. Es imposible nombrarlos a todos y todas, pero saben que este trabajo es parte de ellos y ellas también.

En primer lugar, agradecer a mis padres, que me han dado todo lo necesario para alcanzar todas las metas que me he propuesto y siempre han estado ahí.

A mi hermano José Pedro porque por mucha distancia que haya siempre lo tengo presente y siempre ha sido un ejemplo para mí. Además, cuando uno cae el otro siempre está ahí para darle la mano y levantarlo.

A mi cuñada Ana por ser esa inyección de energía que siempre llega cuando uno más necesita.

A José, mi compañero y apoyo incondicional, todos mis logros son suyos también. Y es que no hay mejor persona que podría haber conocido. Es un ejemplo a seguir, por su integridad, fuerza y constancia; fuente de sabiduría y de amor.

A mis abuelos ejemplo de trabajo duro y fuerza, porque, aunque ya no estén aquí no hay día que no me vengan al recuerdo y me enseñen a vivir incluso ahora que no están.

A María, Manuel, Verónica, Almudena y Toni, mi segunda familia que siempre me han ayudado y me han apoyado como si fuésemos de la misma sangre.

A mis tíos y primos, por todas esas comidas familiares, esos domingos de campo, parte de una infancia feliz y un futuro prometedor. Y aunque en el presente las condiciones han puesto más distancia espero que pronto vuelva el bullicio de esas reuniones familiares.

A Macu, una gran persona que siempre está ahí cuando se le necesita.

A Lúcia Calil, porque en poco tiempo se convirtió en una de las personas más importantes de mi vida. Durante mi estancia en Brasil fue mi familia y a pesar de la distancia sigo sintiéndole como tal. Un trocito de mi quedo allí para siempre con ella.

A Patricia Coelho, gran profesional y persona. Siempre estaré agradecida por todo lo que aprendí de ella, por abrirme las puertas de su trabajo y de su casa.

En estos momentos imposible olvidarme de las amigas que siempre están ahí. A Cristina, una gran amiga, y es que cuantos más años pasan más la admiro, ejemplo de fuerza y bondad. A Ana Isabel y Arantxa, las chicas del ático C, unas compañeras de piso y profesión que terminaron siendo unas grandes amigas, siempre están ahí cuando se les necesita y espero que estén siempre. Hablando de compañeras y amigas no puedo olvidarme de Toñi e Yvonne, porque por más años que pasen y la distancia que haya siempre las tengo presente. A Eli, por estar siempre, por ser tan detallista y siempre sacar un momento para preguntarte “¿qué tal te va?”. Y porque estar con ellas es como volver a casa, porque nada cambia a pesar del tiempo, a Lidia, Fani, Merche, Patri, Kake, Ana, Lola y Cristina.

A Marisa Graells y Rocío Alfayate, porque gracias a ellas he podido realizarme profesionalmente y siempre han estado ahí cuando las he

necesitado. En gran parte esta tesis es de ellas, apostaron por mí y me ayudaron a conseguir los medios para poder llevarla a cabo.

A todo el equipo de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Alicante, porque los cuatro años de residencia aprendí una profesión maravillosa, pero también conocí a grandes personas que siempre llevaré conmigo. Además, fue aquí donde me inicié en el mundo de la investigación y decidí que quería ser doctora. Son muchísimas las personas que me gustaría nombrar, residentes, técnicos y facultativos, imposible mencionarlos a todos y todas, pero no por ello menos importantes en mi trayectoria profesional y personal. Especial mención a Victoria y Luisa que se fueron demasiado pronto. A mis residentes mayores Jorge, Pablo, José Antonio, Carol y Álvaro y como no a mi CoR Ángel, de quienes tanto aprendí y tanto me ayudaron. A los tutores, Celia y Bernardo, siempre dispuestos a dar apoyo y buenos consejos. A Elvira por todas esas tardes, testigo de primera mano de mis inicios en el mundo de la investigación y muchas veces apoyo en los malos momentos. Y a tantos otros y otras que guardo un cariño especial y aunque no estén en esta lista no significa que sean menos importantes.

Al equipo que forma el Grupo de Investigación en Salud Global, Blanca, Ildfonso, Lucy, María, Elisa, Elsa, Ikram, Marta, Gema y Manolo, por estos años que hemos compartido, por todo lo aprendido y todo lo vivido, muchas gracias.

A Joaquín y María José, siempre dispuestos ayudar con las temidas gestiones administrativas.

A Blanca Lumbreras por apostar por mí para para su proyecto y darme la oportunidad de vivir esta experiencia laboral y poder desarrollar mi tesis.

Finalmente, y no menos importante, a mis directoras Lucy y Maite por haber confiado en mí, por su ayuda y apoyo durante estos años. Sin ellas, este trabajo no habría sido posible.



| | |
|--|-----------|
| Resumen | 19 |
| Abstract | 23 |
| 1. Introducción | 25 |
| 1.1 Cáncer de próstata | 28 |
| 1.2 Clasificación del cáncer de próstata..... | 31 |
| 1.3 Presentación clínica: Signos y síntomas. | 33 |
| 1.4 Epidemiología del CaP..... | 36 |
| 1.5. Factores de riesgo | 37 |
| 1.5.1. <i>Factores de riesgo no modificables</i> | 37 |
| 1.5.2. <i>Factores de riesgo modificables</i> | 39 |
| 1.5.3. <i>Diabetes y CaP</i> | 41 |
| 1.6 Detección y diagnóstico | 43 |
| 1.6.1. Determinación del antígeno prostático específico (PSA) sérico. | 44 |
| 1.6.2. Examen digital del recto (tacto rectal) | 48 |
| 1.7. Efecto de la prueba de PSA en la incidencia del CaP | 49 |
| 1.8. Efecto de la prueba de PSA en la mortalidad..... | 51 |
| 1.9. Daños asociados al cribado de CaP | 52 |
| 1.9.1. <i>Riesgos de la biopsia de próstata</i> | 52 |
| 1.9.2. <i>Falsos positivos</i> | 52 |
| 1.9.3. <i>Sobrediagnóstico</i> | 53 |
| 1.10. Relación beneficio-riesgo de la prueba PSA en la detección del CaP | 54 |
| 1.11. Recomendaciones para reducir daños de la prueba PSA | 56 |
| 2. Justificación e hipótesis..... | 59 |

| | |
|---|-----------|
| 3. Objetivos | 63 |
| 4. Metodología..... | 67 |
| 4.1 Resumen de los métodos utilizados para alcanzar el objetivo específico 1: Revisión sistemática y metaanálisis. | 69 |
| 4.2 Resumen de los métodos utilizados para alcanzar el objetivo 2: estudio transversal..... | 72 |
| 5. Resultados | 77 |
| 5.1 Resumen hallazgos del primer artículo | 80 |
| 5.1.1 <i>Evaluación de la calidad de los estudios</i> | 83 |
| 5.1.2 <i>Influencia de la diabetes en los niveles séricos de PSA</i> | 85 |
| 5.1.3 <i>Metaanálisis</i> | 87 |
| 5.1.4 <i>Influencia de tratamientos para la diabetes en los niveles séricos de PSA</i> | 90 |
| 5.2 Resumen hallazgos del segundo artículo..... | 92 |
| 5.2.1 <i>Características de la población de estudio</i> | 92 |
| 5.2.2 <i>Evaluación del potencial incumplimiento de las recomendaciones en el uso de la prueba PSA</i> | 94 |
| 6. Discusión..... | 97 |
| 6.1 Interpretación de la prueba de PSA y diabetes | 99 |
| 6.1.1 <i>Influencia de los tratamientos para la diabetes en los niveles de PSA</i> | 104 |
| 6.1.2 <i>Resumen de la relación entre niveles de PSA y diabetes y/o sus tratamientos</i> | 106 |
| 6.2 Determinación de PSA para cribado de CaP en la práctica clínica | 107 |
| 6.2.1 <i>Factores asociados al potencial incumplimiento de las recomendaciones</i> | 110 |
| 6.2.2 <i>Determinación de PSA en pacientes con STUI</i> | 112 |
| 6.3 Limitaciones..... | 117 |

| | |
|--|------------|
| 6.3.1 Artículo 1:..... | 117 |
| 6.3.2 Artículo 2:..... | 117 |
| 6.4 Futuras líneas de investigación..... | 118 |
| 7. Conclusiones | 121 |
| 8. Referencias | 125 |
| 9. Anexos..... | 163 |
| 9.1. Anexo 1..... | 165 |
| 9.2 Anexo 2..... | 195 |





Resumen

Antecedentes:

El cribado del cáncer de próstata mediante el antígeno prostático específico (PSA) ha provocado una reducción de la enfermedad avanzada y de la mortalidad específica de la enfermedad. Sin embargo, también puede causar daños, asociándose a resultados falsos positivos y sobrediagnóstico. Por tanto, diversas sociedades han realizado una serie de recomendaciones de uso para minimizar los daños del cribado.

Por otra parte, la prueba de PSA se considera una de las pruebas más difíciles de interpretar en la práctica clínica. Se han descrito varios factores clínicos o sociodemográficos que pueden influir en los niveles de PSA, la interpretación de los resultados y la frecuencia de falsos positivos o negativos. Algunos factores como la diabetes, se ha relacionado con un menor riesgo de cáncer de próstata excepto para el cáncer avanzado, situación que podría estar causada por un retraso del diagnóstico en estos pacientes debido a una mayor probabilidad de un falso negativo por unos niveles de PSA más bajos en estos pacientes.

Objetivo: Evaluar la adecuación de la solicitud de PSA en relación con las guías disponibles, y la influencia en el resultado de la prueba de factores clínicos como la diabetes.

Material y métodos: La metodología empleada consistió en dos fases, una por cada objetivo específico. En primer lugar, una revisión sistemática y metaanálisis, para ello realizamos una búsqueda en Medline, Embase y Scopus, incluyendo estudios que evaluaban la relación de los niveles de PSA y diabetes. Además, se realizó un análisis combinado con la

diferencia de medias de niveles de PSA entre pacientes con y sin diabetes. En segundo lugar, llevamos a cabo un estudio transversal que incluyó una muestra aleatoria de 1291 pacientes con una prueba de PSA durante el primer cuatrimestre de 2018. Obtuvimos la frecuencia de las solicitudes de PSA potencialmente incumplidoras de las recomendaciones disponibles y evaluamos posibles variables explicativas obteniendo la razón de prevalencia (RP).

Resultados: La revisión sistemática incluyó 13 estudios y 8 de ellos pudieron ser incluidos en el metaanálisis. Los hombres con diabetes mostraron niveles de PSA significativamente más bajos (media de diferencias: -0,07 ng/mL; IC95%: -0,10; -0,04). Sin embargo, al estratificar por edad, sólo se observaron diferencias en pacientes de 60 años o más (-0,18; IC del 95%: -0,27, -0,09). Por otra parte, el estudio transversal mostró un 66% (IC95%: 62%-69%) de peticiones de PSA potencialmente incumplidoras de las recomendaciones en el grupo de pacientes sin síntomas urinarios. Mayor incumplimiento asociado a tener un diagnóstico previo de otra neoplasia (RP ajustada por edad y esperanza de vida: 1,18; IC95%: 1,02-1,37) y menor incumplimiento se asoció con ser consumidor de tabaco, alcohol y otras drogas (PR:0,80; IC95%: 0,67-0,97).

Conclusiones: Tener diabetes se asoció con niveles más bajos de PSA, pero las diferencias fueron muy pequeñas para considerarla como clínicamente significativa. Sin embargo, estas diferencias aumentan con la edad lo que llevaría a plantear la necesidad de un punto de corte específico por diabetes y edad.

Por otra parte, las solicitudes de PSA mostró un elevado potencial incumplimiento de las recomendaciones sobre todo causado por un exceso en la repetición de pruebas en intervalos inferiores al recomendado. El

mayor incumplimiento se asoció a hombres con un diagnóstico previo de otra neoplasia, mientras que pacientes con hábitos tóxicos mostraron un menor incumplimiento de las recomendaciones.





Abstract

Background: Prostate cancer screening using Prostate Specific Antigen (PSA) has led to a reduction in advanced disease and disease-specific mortality. However, it can also cause harm, associated with false positive results and overdiagnosis. Consequently, several societies have developed a series of recommendations to reduce the harms of screening.

Furthermore, PSA testing is considered one of the most difficult tests to interpret in clinical practice. Several clinical or socio-demographic factors have been described that may influence PSA levels, the interpretation of results and the frequency of false positives or negatives. Some factors, such as diabetes, have been associated with a lower risk of prostate cancer except for advanced cancer, a situation that could be caused by a delay in diagnosis due to a higher likelihood of a false negative result caused by lower PSA levels in these patients.

Objective: To assess the adequacy of PSA request according to available guidelines, and the influence of clinical factors such as diabetes on the test result.

Material and methods: We used a two-phase methodology, one for each specific objective. Firstly, a systematic review and meta-analysis was carried out by searching Medline, Embase and Scopus, including studies that evaluated the relationship between PSA levels and diabetes. In addition, we performed a pooled analysis of the mean difference in PSA levels between patients with and without diabetes. Second, we conducted a cross-sectional study including a random sample of 1291 patients with a PSA test during the first quarter of 2018. We obtained the frequency of PSA requests potentially

non-compliant with available recommendations and assessed possible explanatory variables using the prevalence ratio (PR).

Results: The systematic review included 13 studies and 8 of them could be included in the meta-analysis. Men with diabetes showed significantly lower PSA levels (mean difference: -0.07 ng/mL; 95%CI: -0.10, -0.04). However, when stratifying by age, there were statistically significant differences only in patients over 60 years old (-0.18; 95% CI -0.27, -0.09).

Furthermore, the cross-sectional study showed 66% (95% CI 62%-69%) of potentially non-compliant PSA requests in the group of patients without urinary symptoms. Higher non-compliance was associated with having a previous diagnosis of another neoplasm (PR adjusted for age and life expectancy: 1.18; 95%CI: 1.02-1.37) and lower non-compliance was associated with being a user of tobacco, alcohol, and other drugs (PR: 0.80; 95%CI: 0.67-0.97).

Conclusion: Having diabetes was associated with lower PSA levels but the differences were too small to be considered clinically important. However, these differences increase with age which would raise the need for a diabetes- and age-specific cut-off point.

In addition, the PSA testing showed a high potential non-compliance with the recommendations mainly caused by excessive retesting at intervals lower than recommended. The highest non-compliance was associated with men with a previous diagnosis of another neoplasm, while patients with toxic habits showed lower non-compliance with recommendations.



1. Introducción



El cáncer de próstata (CaP) se ha convertido en uno de los cánceres más diagnosticados en hombres en numerosos países, incluyendo España [1,2]. Además, la mayoría de los casos de CaP son diagnosticados en una fase temprana de la enfermedad, debido al extendido uso del cribado con antígeno prostático específico (PSA). Éste consiste en un biomarcador ampliamente utilizado para detección de CaP [3], ya sea por sintomatología prostática o por cribado oportunista[4], a pesar de la controversia existente en su aplicabilidad debido a una pobre relación beneficio-riesgo en determinados pacientes. En primera instancia se cuestionó su uso en hombres asintomáticos[5] de forma generalizada y posteriormente se ha debatido su aplicación en hombres con síntomas urinarios[6] debido a la baja probabilidad de que estos sean debidos a un CaP. Tal es la controversia que el PSA fue catalogado por su propio descubridor, Richard Balin, como “un desastre de la salud pública impulsado por el ansia de ganancias”[7].

Además, a pesar de los esfuerzos por mejorar la eficiencia de la prueba de PSA en la detección de CaP, todavía se asocia a numerosos daños como son una elevada tasa de sobrediagnóstico[8-10], es decir la detección de tumores clínicamente no significativos, y numerosos resultados que resultan en falsos positivos[11] y negativos[12].

Finalmente, entre las medidas útiles para reducir los perjuicios asociados a la prueba de PSA disponemos de una serie de recomendaciones de diferentes sociedades médicas que se fundamentan en ofrecer la prueba de PSA en aquellos hombres con un mayor riesgo de sufrir CaP de alto riesgo. Por otra parte, se han estudiado diversos factores que podrían implicar un efecto en los niveles de PSA retrasando el diagnóstico del CaP de alto riesgo, como es la diabetes o algunos tratamientos farmacológicos. Por tanto, aunque las pruebas de laboratorio

1. Introducción

de PSA son fundamentales para el diagnóstico de CaP, en ciertos pacientes el beneficio no supera el riesgo de la prueba y por tanto su uso estaría contraindicado. Por otra parte, esta prueba se considera de las más difíciles de interpretar en la práctica clínica, haciendo necesario clarificar que factores pueden influir en su interpretación debido a que puedan producir cambios en los niveles del analito PSA.

A continuación, se resume la principal evidencia disponible de las características del CaP así como la relación de la prueba de PSA en la detección de la enfermedad.

1.1 Cáncer de próstata

La próstata es una glándula exocrina del aparato reproductor masculino que rodea parte de la uretra y secreta un líquido levemente alcalino contribuyendo a la composición del semen, facilitando el transporte de los espermatozoides a la vez que los protege del medio ácido de la vagina.

La glándula prostática requiere de andrógenos (testosterona y su metabolito dihidrotestosterona) para su correcto funcionamiento^[13], desde su desarrollo embrionario, crecimiento y maduración hasta el mantenimiento de la integridad estructural y funcional de la próstata en la vida adulta.

La próstata se divide en tres zonas: central, de transición y periférica (ver Figura 1), con diferentes funciones, histología y susceptibilidad a trastornos patológicos. La zona periférica más externa ocupa la mayor

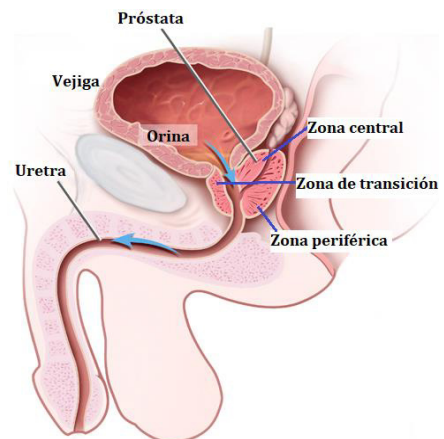


Figura 1: Anatomía de la próstata

1. Introducción

parte del volumen y alberga la mayoría de los carcinomas de próstata. El 70% de todos los CaP surgen de la zona periférica^[14], generalmente causado por una mutación en las células glandulares normales iniciado en las células basales periféricas^[15]. En cambio, la hiperplasia benigna de próstata (HBP), afección no maligna común en hombres mayores, surge de la zona de transición^[16]. El crecimiento prostático que da lugar a la HBP y el riesgo de CaP entre otros problemas de salud en hombres parecen estar relacionados con la testosterona, aunque los datos existentes indican una relación polifacética y la comprensión de los mecanismos sobre cómo influye la testosterona en la próstata es incompleta^[13].

La transformación maligna de la próstata consiste en un proceso iniciado como neoplasia prostática intraepitelial (PIN) seguida por cáncer de próstata localizado, adenocarcinoma de próstata avanzado con invasión local y finalmente llegando a cáncer de próstata metastásico^[16] (ver Figura 2)^[17].

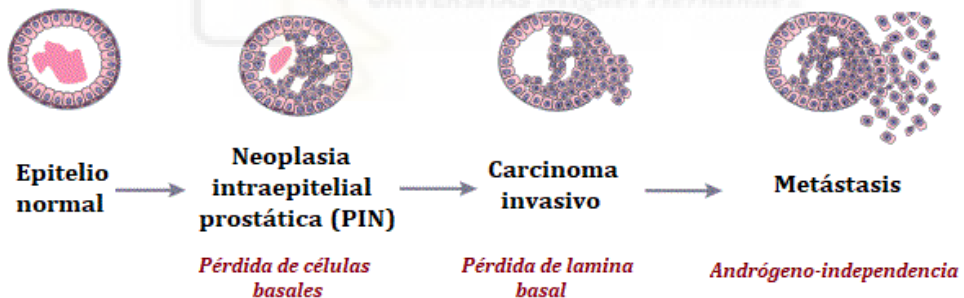


Figura 2: Vía de progresión del cáncer de próstata. Fuente: modificado de Abate-Shen y Shen, 2000 [17]

El CaP es considerada una enfermedad de hombres mayores, pero varios estudios refieren que es frecuente que hombres sanos entre 20 y 40 años presenten focos histológicos de CaP ^[18,19], sugiriendo que el cáncer se inicia a una edad relativamente temprana. Sin embargo, el CaP a menudo crece tan lentamente que la mayoría de los hombres mueren por otras

1. Introducción

causas antes de que la enfermedad se vuelva clínicamente significativa. Por tanto, si bien la mayoría de los casos de carcinoma de próstata son relativamente indolentes, limitado a la glándula prostática sin causar daños graves y los hombres diagnosticados de CaP morirán por otras causas; la enfermedad puede avanzar a estadios caracterizado por invasión local de las vesículas seminales, seguida de metástasis principalmente al hueso, lo que generalmente resulta letal, en caso de que no se detecte a tiempo o se detecten formas más agresivas de la enfermedad. Esta transición a enfermedad metastásica suele ir seguida de un cambio de dependencia de andrógenos a independencia de andrógenos, a menudo provocada por a la terapia de ablación de andrógenos^[17].

Finalmente, para entender la diferencia entre enfermedad latente y clínica y la correlación entre la progresión del CaP y envejecimiento es importante tener en cuenta la heterogeneidad y multifocalidad del CaP. Por una parte, la heterogeneidad hace referencia al examen histológico del tejido de CaP que revela una yuxtaposición de tejido benigno, focos preneoplásicos (PIN) y focos neoplásicos de diversa gravedad^[17]. Mientras que la multifocalidad del CaP se refiere a que lesiones neoplásicas individuales dentro de una sección determinada del tejido de CaP son genéticamente distintas (no clonales) sugiriendo que múltiples focos neoplásicos pueden surgir y evolucionar de forma independiente^[17]. Por tanto, la próstata puede presentar múltiples eventos de transformación neoplásica, dando lugar a CaP latente que no progresa a enfermedad clínica, mientras que el CaP clínico puede que se inicie por un proceso diferente al del CaP latente^[16]. Sin embargo, es difícil distinguir qué cáncer se volverá más agresivo, necesitando mejorar los marcadores moleculares y/o evaluación histológica.

1.2 Clasificación del cáncer de próstata

El sistema de clasificación tumoral tiene por objetivo combinar pacientes con características clínicas similares, permitiendo realizar investigación en poblaciones de pacientes homogéneas, comparar datos clínicos y patológicos multicéntricos y desarrollar recomendaciones de manejo de enfermedad y tratamiento en poblaciones de pacientes. Existen diferentes formas de clasificar al paciente con CaP, según la extensión anatómica del tumor (TNM), el grado histopatológico (Gleason) o su riesgo (clasificación de riesgo de la Asociación Europea de Urología, basado en agrupación de pacientes con riesgo similar de recurrencia bioquímica después de tratamiento local) [20].

El sistema de clasificación de Gleason se considera como el sistema de clasificación más fiable y predictivo disponible[21], siendo el más utilizado para definir la agresividad del CaP.

El sistema de gradación Gleason[22], se basa en la realización de un examen histológico del tejido prostático obtenido por biopsia. La escala consiste en un patrón glandular del tumor. En primer lugar, se identifican los patrones arquitectónicos primario (predominante) y secundario, asignándoles a cada uno de ellos un grado de 1 a 5, siendo 1 el más diferenciado y 5 patrón poco diferenciado o anaplásico con pérdida de estructura glandular (ver Figura 3). La puntuación final se obtiene mediante la suma de los dos patrones predominantes en el espécimen histológico. Si tiene un solo patrón histológico, se asigna el mismo valor a ambos patrones, por tanto, las puntuaciones van desde 2 (1+1) representando tumores de composición uniforme con patrón 1 de Gleason, hasta 10 (5+5), tumores totalmente indiferenciados[23]. La suma de Gleason 2, 3 y 4 representan a tumores de bajo grado con comportamiento biológico de baja agresividad y la suma de 8, 9 o 10 indica una neoplasia altamente agresiva.

1. Introducción

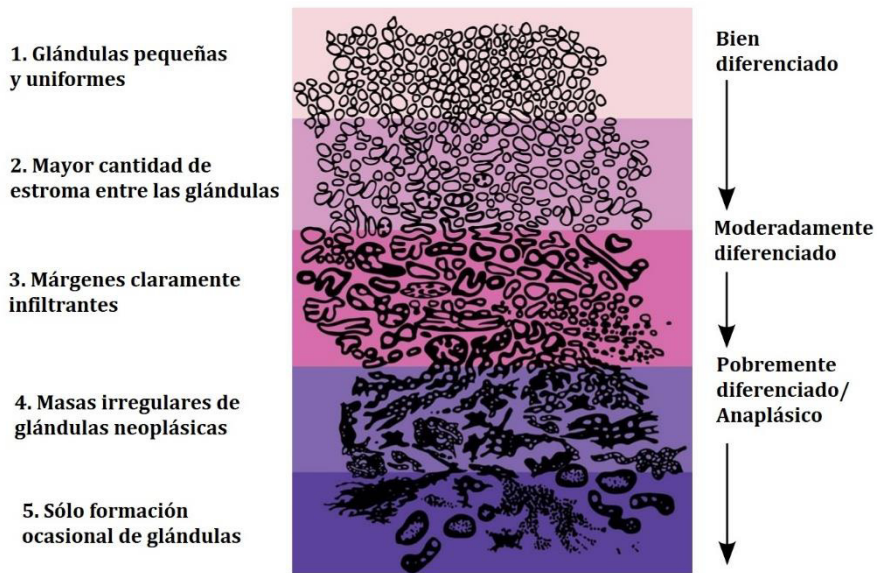


Figura 3: Sistema Gleason modificado

Por otra parte, el sistema de clasificación aprobado por la International Society of Urological Pathology (ISUP) en 2014^[24] limita el número de grados de CaP de 1 a 5, para adaptar la clasificación del CaP con la de otros carcinomas, eliminar la anomalía de que los CaP más altamente diferenciados tengan una puntuación Gleason de 6 y definir con más detalle la distinción clínicamente muy significativa entre puntuaciones de 7 (3+4) y 7 (4+3) (ver Tabla 1).

Tabla 1: Equivalencia entre puntuación de Gleason y grado ISUP en la clasificación del cáncer de próstata

| Puntuación Gleason | Grado ISUP |
|---------------------|------------|
| 2-6 | 1 |
| 7 (3+4) | 2 |
| 7 (4+3) | 3 |
| 8 (4+4 o 3+5 o 5+3) | 4 |
| 9-10 | 5 |

Por último, la European Association of Urology (EAU) realiza un clasificación del grupo de riesgo, basado esencialmente en el sistema de clasificación de D'Amico para el CaP^[25]. Esta clasificación agrupa los pacientes con un riesgo similar de recurrencia bioquímica después de una prostatectomía radical o radioterapia de haz externo.

1.3 Presentación clínica: Signos y síntomas.

El CaP suele ser asintomático en su etapa inicial y sólo mostrará síntomas cuando el cáncer haya crecido lo suficiente para ejercer presión sobre la uretra lo que producirá problemas en la micción^[26]. Por tanto, los síntomas más frecuentes suelen ser síntomas del tracto urinario inferior (STUI) inespecíficos, similares a los de HBP, como dificultad para orinar (iniciar y mantener un flujo constante), aumento de la frecuencia, nicturia, hematuria y disuria.

La ICS (International Continence Society) clasifica los STUI en tres grupos: síntomas de llenado (o irritativos), de vaciado (u obstructivos) y síntomas posmiccionales (ver Figura 4) ^[27,28]. Identificar el tipo de STUI puede facilitar la investigación del tipo de patología asociado. Los síntomas

1. Introducción

irritativos se asocian a entidades que afectan a la vejiga, mientras que los síntomas obstructivos se relacionan con un agrandamiento prostático,

| Síntomas de llenado | Miccionales o de vaciado | Postmiccionales |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Frecuencia diurna aumentada (polaquiuria)• Nicturia• Incontinencia por urgencia miccional• Urgencia miccional | <ul style="list-style-type: none">• Chorro débil/lento• Micción en regadera• Chorro intermitente• Dificultad en el inicio de micción• Esfuerzo miccional• Goteo terminal | <ul style="list-style-type: none">• Sensación de vaciado incompleto• Goteo postmiccional |
| Fenómenos irritativos | Fenómenos obstructivos | |

Figura 4: Clasificación de los síntomas del tracto urinario inferior

frecuentemente benigno^[29]. Sin embargo, los STUI no siempre ocurren de forma aislada sino que frecuentemente aparecen como combinación de síntomas de llenado, vaciado y/o posmiccionales, con estimaciones que oscilan entre el 47%^[30] y el 69%^[31] de hombres con superposición de estos síntomas y hasta un 24% mostrando síntomas de los tres grupos de forma simultánea.

Por otra parte, los STUI pueden ser resultado de una compleja interacción de influencias fisiopatológicas, incluyendo patología prostática y disfunción de la vejiga^[32]. Además, a menudo los STUI no están relacionados con enfermedad prostática, pudiendo estar causado por otras patologías, la mayoría urológicas debidas a anomalías o funcionamiento anormal de la uretra, vejiga o esfínteres urinarios, pero también por otras condiciones no urológicas como hipertensión, diabetes y enfermedad cardíaca^[33]. Los síntomas también pueden ser secundarios a una alteración del sistema nervioso central o periférico o incluso a patologías respiratorias o renales que pudieran estar contribuyendo a la presencia de síntomas

1. Introducción

urinarios, por ejemplo producción de poliuria nocturna que simule nocturia^[34].

Por otra parte, otros síntomas genitourinarios que han sido relacionados con la presencia de CaP no diagnosticado son hematuria y disfunción eréctil ^[35] o eyaculación dolorosa^[36]. La hematuria macroscópica se considera un síntoma de alto riesgo de posible cáncer urológico, incluido CaP^[37,38]. Sin embargo, la hematuria ha mostrado una estimación de valor predictivo positivo de CaP de tan solo el 1,0% (IC95%: 0,6-1,8), ya que la mayoría de hematuria por causas malignas se debe a los cánceres renales y de vejiga^[35]. La disfunción eréctil, síntoma muy común en hombres y cuya prevalencia aumenta con la edad, también se ha asociado con CaP^[35,39]. Se ha estimado que pacientes con disfunción eréctil tienen un riesgo aproximadamente 1,24 veces mayor de CaP^[39] y un valor predictivo positivo del 3%^[35]. Por tanto, pacientes con hematuria y/o disfunción eréctil podrían ser considerados para valoración de CaP^[39].

Además, la etapa más avanzada de la enfermedad puede presentarse con retención urinaria y dolor óseo intenso causado por metástasis ósea. Las metástasis óseas se sitúan predominantemente en médula ósea, sobre todo columna vertebral, pelvis y costillas, también se producen en fémur y húmero proximales, siendo extremadamente raras en codos y por debajo de las rodillas^[40]. La enfermedad metastásica ósea puede producir también fracturas patológicas y compresión de la medula espinal con o sin fractura vertebral ^[41], causando la mayor parte de la morbilidad y mortalidad asociada al CaP. Por tanto, el paciente de CaP también puede experimentar hormigueo, debilidad en las piernas, dolor, parálisis e incontinencia urinaria y fecal debido a compresión de la medula espinal.

1. Introducción

Finalmente, en cuanto a la relación de los STUI y el CaP, se debe destacar que la mayoría de estudios sobre diagnóstico de CaP en pacientes sintomáticos se han realizado en atención secundaria y no demuestran que ningún síntoma pueda distinguir entre HBP y CaP, pero el tacto rectal o los niveles de PSA sanguíneos pueden ayudar a diferenciar entre ambos^[42]. Además, a pesar de los síntomas descritos que pueden relacionarse con CaP, el primer signo de la enfermedad suele ser un hallazgo casual de un PSA elevado en una analítica rutinaria.

1.4 Epidemiología del CaP

A nivel mundial, el CaP es el segundo tumor más común entre hombres correspondiendo al 13,5% de cánceres diagnosticados en hombres y el 7,1% de todos los diagnósticos de cáncer, estimándose que se diagnostican 1.300.000 nuevos casos al año^[43].

Globalmente, se ha descrito un aumento del 40% en los casos de CaP en 10 años, con una incidencia de 1,4 millones en 2016 respecto a 1,0 millón de casos incidentes en 2006^[44]. Convirtiéndose en el cáncer más diagnosticado en hombres en casi todos los países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE)^[1].

En 2020 se estimó que a nivel global el CaP fue el segundo cáncer más frecuente con 1.414.259 nuevos casos, representando el 7,3% de los nuevos diagnósticos de cáncer y la quinta causa de muerte por cáncer con 375.304 muertes (3,8% de las muertes por cáncer)^[2]. Las tasas de incidencia son 3 veces mayores en países desarrollados en comparación con países en desarrollo, con valores de 37,5 y 11,3 por 100.000 hombres, respectivamente. En cambio, las tasas de mortalidad son menos variables con valores de 8,1/100.000 hombres en países desarrollados y 5,9/100.000 en países en desarrollo^[2]. Las tasas de mortalidad en la mayoría de países

1. Introducción

muestran una tendencia descendente o estable en los últimos años, presentando los mayores descensos los países más desarrollados ^[45].

En Europa, la tasa de incidencia de CaP estimada en 2018 fue de 62,1/100.000 hombres^[43], y entre los países del sur de Europa, España presentó la segunda tasa de incidencia más alta (69,96/100.000 hombres) ^[45]. En cambio, la tendencia de la tasa de mortalidad por CaP en España en los últimos años se ha estabilizado^[45].

1.5. Factores de riesgo

Se han estudiado diversos factores de riesgo para el CaP, que incluye factores biológicos no modificables y otros factores relacionados con estilo de vida y que se consideran modificables. A continuación, se resumirá la evidencia disponible de ambos tipos de factores.

1.5.1. Factores de riesgo no modificables

Uno de los principales factores relacionados con el riesgo de CaP es la edad. El CaP es el tumor diagnosticado con mayor frecuencia en hombres mayores ^[43]. El 90% de casos ocurren en hombres mayores de 65 años siendo un tumor raro en hombres menores de 50 años ^[46]. De hecho, el número de diagnósticos de CaP en hombres de edad avanzada es cada vez mayor debido a un aumento de la esperanza de vida y al mayor uso de la prueba de detección PSA^[47].

Otro factor de riesgo no modificable que se ha relacionado con el CaP es la etnia, con variaciones en la prevalencia del CaP entre diferentes grupos étnicos. La tasa de incidencia más alta se observa en hombres afroamericanos, para los cuales se han observado una tasas de incidencia media de hasta un 70% más altas que para hombres blancos^[48]. Los hombres afroamericanos también se han relacionado con formas más agresivas de la enfermedad, justificado por diferencias genéticas y

1. Introducción

biológicas, pero sin excluir la falta de detección adecuada y retraso en la presentación^[47]. El riesgo de morir de CaP a la edad de 50 años, cuando los hombres podrían considerar la posibilidad de iniciar el cribado, es alrededor del 4,7% para hombres afroamericanos y 2,5% para blancos^[49]. Por otra parte, algunos estudios sugieren que los hombres negros son menos propensos a recibir tratamiento quirúrgico respecto a hombres blancos con enfermedad de características similares^[50,51]. También se han observado diferencias en la recepción del tratamiento debido a la diferencia en la percepción de la agresividad del cáncer entre afroamericanos y caucásicos, además otros factores implicados en la toma de decisiones sobre el tratamiento como el coste económico, tiempo de tratamiento y de recuperación parece influir más en los hombres afroamericanos^[52].

Por otra parte, otro factor considerado de riesgo es la presencia de antecedentes familiares de CaP. El riesgo relativo se duplica cuando un familiar de primer grado es afectado^[53]. El riesgo es mayor si el afectado es un hermano (RR:3,14, IC95%:2,37-4,15) en comparación con afectación del padre (RR:2,35, IC95%:2,02-2,72) y el riesgo aumenta si dos o más parientes de primer grado están afectados hasta un riesgo relativo de 4,39 (IC95%: 2,61-7,39)^[54]. Tener antecedentes familiares de CaP no solo se han asociado con el riesgo de padecer la enfermedad (OR: 2,99, IC95%: 1,33-6,70) sino que también con la agresividad de la enfermedad (OR: 6,32, IC95%:2,79-14,30) ^[55].

Finalmente, los antecedentes familiares de CaP así como la aparición temprana de enfermedad serían considerados indicadores de la susceptibilidad genética para el desarrollo del CaP hereditario^[56]. En cuanto al mecanismo genético de susceptibilidad para desarrollar CaP no está claro y el aumento de riesgo de CaP se ha asociado principalmente a variantes patogénicas raras en la línea germinal de genes asociados con la reparación

1. Introducción

de daños en el ADN^[56]. Los genes asociados de manera más consistente a la susceptibilidad del CaP hereditario incluyen genes de reparación del ADN (BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM y PALB2) y genes de reparación de errores de apareamiento en ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2)^[57]. Además, los estudios de asociación del genoma completo han identificado una centena de loci que representarían el 33% del riesgo de CaP familiar en población europea^[58].

1.5.2. Factores de riesgo modificables

Además de los factores de riesgo para CaP anteriormente mencionados, se han descrito otros factores de riesgo modificables relacionados con el CaP como el tabaco que aumenta la incidencia^[59] y la mortalidad^[60] por CaP. También se ha sugerido que dietas ricas en calcio y lácteos y bajas en alfa-tocoferol y selenio aumentan el riesgo de CaP^[61]. En relación con esto, dietas con alto contenido en leche y calcio^[62] así como la ingesta de carne roja y grasa^[63] se asocian con el aumento de los niveles del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-I) y con el CaP^[62], ya que el IGF-I es un potente mitógeno y antiapoptótico sobre células de la próstata normales y cancerígenas^[63].

Por otra parte, en cuanto a la importancia del estilo de vida en el desarrollo de CaP, se ha observado que en Asia oriental el CaP es poco frecuente pero los migrantes a Estados Unidos que adoptan un estilo de vida occidental (dieta rica en grasas y poca actividad física) aumentan la incidencia y mortalidad de CaP. En cambio, los migrantes asiáticos residentes en Estados Unidos que mantienen su dieta tradicional baja en grasas presentan menos riesgo de CaP respecto a la población del país de acogida^[63].

1. Introducción

Otro factor modificable de CaP ampliamente estudiado es la obesidad, generando un amplio debate. Por una parte, se ha indicado que la obesidad triplica el riesgo de presentar un CaP agresivo^[64], así como de considerarse un predictor independiente de recidiva y mortalidad específica por CaP (HR= 1,47; IC95%:1,16-1,88 y HR=2,66; IC95%: 1,62-4,39; para hombres con sobrepeso y obesidad, respectivamente)^[65]. Además, varios estudios han demostrado una relación dosis-respuesta positiva entre aumento del índice de masa corporal (IMC) y el CaP fatal^[66,67]. Estimando que hombres con obesidad presentan un riesgo de morir por CaP entre un 20% y 34% superior a hombres con peso normal^[68]. Aunque esta relación pueda deberse al retraso en la detección del CaP, la asociación entre mortalidad por CaP y obesidad ya fue descrita en la era anterior al PSA^[69,70]. Por tanto, hay dos factores que juegan un papel importante en la relación de obesidad y mayor riesgo de CaP avanzado con peor pronóstico respecto a hombres con normopeso. En primer lugar, puede justificarse por un retraso en el diagnóstico del CaP por menores niveles de PSA^[71] y otro es la inflamación sistémica asociada a obesidad que está involucrada en la progresión del CaP^[72].

Por otra parte, un metaanálisis publicado recientemente^[71] mostró que la evidencia era insuficiente para asociar el riesgo de CaP con el IMC ni con sobrepeso obteniendo estimaciones del efecto nulas: OR de CaP para un aumento de 5 kg/m² en IMC fue de 1,00 (IC95%: 0.92-1.09). Mientras que la evidencia de la relación positiva entre el IMC y riesgo de CaP avanzado fue débil HR=1,06 (IC95%: 1,01-1,12) ^[64]. Sin embargo, esta relación podría estar sesgada debida a una reducción del riesgo de diagnóstico de CaP en hombres con sobrepeso u obesidad. Algunas hipótesis planteadas para explicar este hecho son las siguientes: en primer lugar que estos hombres tienen una próstata de mayor volumen y por tanto menor probabilidad de

1. Introducción

detectar CaP en la biopsia^[73] y en segundo lugar unos niveles de PSA más bajos, y por tanto con menor probabilidad de ofrecer una biopsia como resultado de un valor de PSA. En relación a esta última hipótesis, un análisis combinado mostró^[71] una relación inversa no lineal entre IMC y PSA, estimando niveles de PSA 12,9% y 3,4% más bajos en hombres con obesidad y sobrepeso, respectivamente, en comparación con hombres de peso normal^[71]. La relación del IMC con los niveles de PSA puede explicarse por dos posibles mecanismos: en primer lugar, hombres con elevado IMC presentan un mayor volumen plasmático y por tanto se produciría un efecto de hemodilución del PSA^[74,75] y el segundo mecanismo podría relacionarse con la disminución de síntesis de andrógenos en hombres con elevado IMC^[76].

1.5.3. Diabetes y CaP

Un factor que merece una especial atención en relación con el diagnóstico de CaP es la presencia concomitante de diabetes. Se ha estimado que aproximadamente el 6% de los casos de cáncer en todo el mundo en 2012 fueron atribuibles a la presencia conjunta de diabetes e IMC alto ^[77]. Sin embargo, la implicación de estos factores en el caso concreto del CaP es peculiar, con un mayor riesgo de CaP avanzado y menor riesgo en el caso de tumores localizados de bajo riesgo. Los mecanismos biológicos posiblemente implicados en el vínculo entre IMC elevado, diabetes y cáncer son varios (ver Figura 5¹). En primer lugar, una consecuencia de obesidad es la resistencia a insulina, acompañada de

¹Flechas: representa factores que estimulan y líneas discontinuas: representa factores que inhiben. Abreviaturas: IGF-1: factor de crecimiento de crecimiento similar a la insulina; IGFbPs: proteína transportadora del IGF; IL-6: interleucina-6; TNF- α factor de necrosis tumoral alfa; VEGF: factor de factor de crecimiento endotelial vascular. Fuente: modificado de Burton et al., 2010

1. Introducción

aumento de insulina y de IGF-1 que pueden inducir el crecimiento y progresión del cáncer al igual que otros factores de crecimiento. Por otra parte, el exceso de tejido adiposo provoca un aumento de leptina e interleucina-6 (IL-6) asociados a una progresión del cáncer. Por el contrario, la adiponectina, hormona sensibilizante a insulina y considerada “antitumoral” disminuye en la obesidad. Además, la obesidad se asocia con niveles más bajos de testosterona y más altos de estrógenos por la

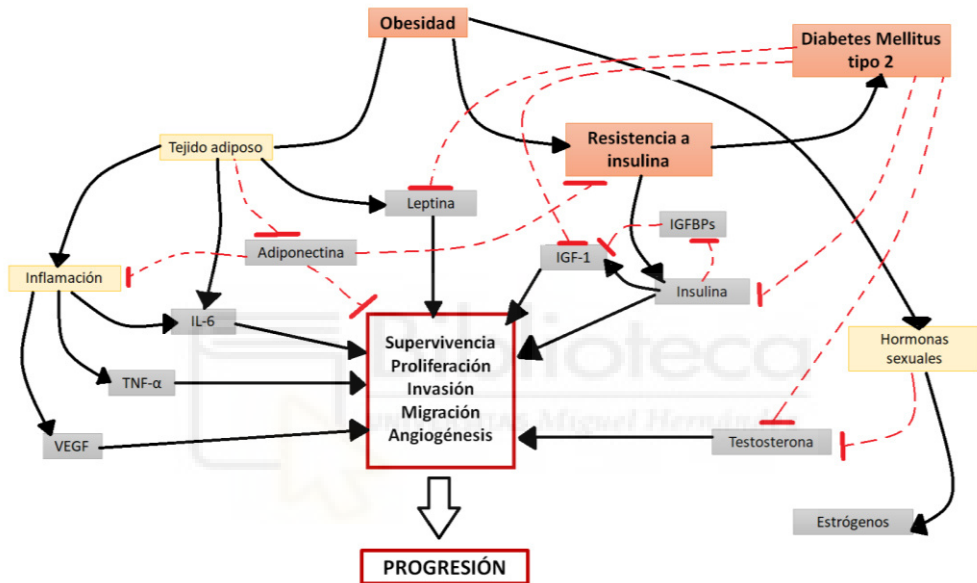


Figura 5: Resumen de las posibles vías que relacionan la alteración metabólica con la progresión del cáncer de próstata.

aromatización periférica de los andrógenos en el tejido adiposo. Finalmente, también se asocia un estado inflamatorio crónico de bajo grado que contribuye a un entorno hormonal, combinado con otras adipoquinas y factores de crecimiento que favorecen supervivencia y progresión de células cancerosas^[78].

En cuanto a la relación entre diabetes y CaP, un metaanálisis proporcionó una fuerte evidencia que apoya una asociación inversa entre

1. Introducción

ambas patologías [26]. Se han propuesto varias hipótesis que justifiquen esta asociación inversa, como que la diabetes a largo plazo podría reducir los niveles de testosterona influyendo en un menor riesgo de desarrollar CaP [26] o que el daño vascular inducido por la diabetes en la próstata tiene un efecto protector al limitar el crecimiento del tumor [20]. Por otro lado, algunos investigadores sugieren que la relación inversa entre detección de CaP y diabetes, se limita a la menor detección de CaP total y de bajo grado/localizada pero no a la enfermedad de alto grado, debido a niveles de PSA más bajos^[79], atribuidos nuevamente a los menores niveles de testosterona^[80]. En este caso, los hombres con diabetes tendrían menos probabilidades de tener un resultado positivo de PSA que aquellos sin diabetes y, en consecuencia, sería menos probable que se les hiciera una biopsia y el subsiguiente diagnóstico temprano de la PCa^[81]. Como resultado, los diabéticos podrían tener más probabilidades de desarrollar una enfermedad de alto grado antes del diagnóstico en comparación con los no diabéticos.

1.6 Detección y diagnóstico

Atención Primaria es a menudo el primer servicio sanitario de contacto con el paciente sospechoso de CaP. En el contexto de Atención Primaria pueden darse tres escenarios posibles que incluye el cribado de CaP en hombres asintomáticos, hallazgo incidental en el tacto rectal o evaluación de un hombre con STUI.

El procedimiento para la detección de CaP ya sea por sintomatología prostática o por cribado oportunista, consiste en realizar la determinación del PSA y el examen rectal digital (tacto rectal, TR) [42]. Llevándose a cabo el diagnóstico definitivo mediante biopsia por aguja gruesa^[20]. A continuación, se detallan las características de las principales pruebas aplicadas en la detección de CaP.

1.6.1. Determinación del antígeno prostático específico (PSA)

sérico.

El PSA es una glicoproteína perteneciente a las calicreínas glandulares, secretada al líquido seminal con función fluidificante asociada a su actividad enzimática^[82] y sintetizada por células epiteliales del tejido prostático normal y maligno^[83]. Una mínima proporción de PSA se filtra al sistema circulatorio^[84]. En hombres sanos de 50 años, las concentraciones son 106 veces más altas en el líquido seminal que en la sangre (mediana de PSA en sangre de 0,6 ng/ml)^[85]. El PSA sanguíneo circula unido a proteínas inhibitoras de la proteasa sérica (alfa-1- antitripsina, alfa-2-macroglobulina) y una pequeña fracción (del 5%-35% del PSA total) circula en su forma libre^[86]. Una excesiva cantidad de PSA en la circulación sanguínea se produce por destrucción de la membrana basal de las células epiteliales de la próstata, indicando una alteración de la estructura normal de la glándula prostática, incluido el CaP pero no exclusivo del mismo^[84]. Los niveles séricos de PSA pueden elevarse en condiciones no malignas como en HBP, prostatitis^[87] o traumatismo de la próstata. Por tanto, el PSA es órgano específico, producido casi exclusivamente por la próstata, pero no es específico de patología con niveles sanguíneos que correlacionan con la alteración de las células epiteliales de la membrana basal de la próstata ^[86].

Características de la prueba de PSA

La determinación de PSA total sérico abarca la concentración de formas complejas unidas a proteínas e inactivas como PSA libre. Existen diversos ensayos de laboratorio para su cuantificación, el tradicional punto de corte de 4 ng/ml se obtuvo con el primer ensayo comercial Hybritech Inc. (San Diego, CA, USA)^[88]. Este umbral busca un equilibrio entre sensibilidad y especificidad, sin embargo, un estudio mostró que hasta un 15% de

1. Introducción

hombres con niveles de PSA inferior a 4 ng/ml, presentaba CaP en la biopsia y el 1,6% mostró CaP de alto grado^[12]. Por tanto, si bien se suele utilizar el punto de corte de 4 ng/ml, no existe un valor de PSA que evite los falsos negativos, dejando sin diagnosticar cánceres importantes en una fase que son tratables y curables. Este valor umbral también se relaciona con una alta proporción de falsos positivos y de sobrediagnóstico, es decir, detección de enfermedades clínicamente insignificantes.

Precisión de la prueba de PSA:

En cuanto a la precisión de la prueba de PSA es difícil obtener una valoración adecuada debido a que hombres con valores normales no se suelen someter a una biopsia, lo que se traduce en una sobreestimación de la sensibilidad y una subestimación de la especificidad. Por otra parte, la detección de cánceres sin importancia clínica puede sobreestimar el rendimiento de la prueba.

Los datos disponibles de validez diagnóstica para el punto de corte de 4 ng/ml en la prueba de PSA sérico, procedente de un análisis combinado^[89], muestran una sensibilidad del 21% para detectar cualquier CaP y del 51% para detectar cánceres de alto grado (Gleason ≥ 8) y una especificidad del 91%. Si se reduce el límite del valor de PSA en la detección de CaP, la sensibilidad aumenta, pero la especificidad disminuye. Por ejemplo, al reducir el límite a 3,0 ng/ml se observó que la sensibilidad aumentaba a 32% y 68% en la detección de cualquier CaP y de alto grado, respectivamente; mientras que la especificidad disminuía hasta el 85%^[89].

Se han propuesto diversas estrategias para mejorar la detección del CaP. Por ejemplo, para mejorar la especificidad en hombres con valores de PSA en la conocida "zona gris" con valores que oscilan entre 4 y 10 ng/ml se utiliza el índice de PSA libre (proporción de PSA libre respecto al total de

1. Introducción

concentración de PSA sérico)^[90]. Los hombres con CaP tienen una menor proporción de PSA libre respecto aquellos con una próstata normal o con agrandamiento benigno (HBP) y valores inferiores al 25% se consideran compatibles con CaP. Sin embargo, este índice se asocia a una alta tasa de falsos positivos en el diagnóstico de CaP^[91,92]. Otras medidas derivadas del PSA propuestas son cinética del PSA, densidad y velocidad del PSA, pero tampoco son buenos predictores de agresividad^[93,94]. Finalmente, otros biomarcadores como el índice de salud prostática (PHI)^[95], el antígeno 3 del cáncer de próstata (PC3)^[96] y la puntuación 4 K^[97] han mostrado una mejora en la especificidad en la distinción de alteraciones prostáticas benignas y CaP. Sin embargo, tampoco son capaces de diferenciar CaP agresivo e indolente.

Por tanto, son numerosas las estrategias planteadas para mejorar el rendimiento diagnóstico en la detección de CaP, sobre todo cuando los niveles de PSA son inferiores a 10 ng/mL. Sin embargo, no existe consenso en la aplicación de estas medidas y tampoco se han evaluado en ensayos clínicos.

Por otra parte, se ha estimado un valor predictivo negativo (VPN) del 81% para valores de PSA de 4,0 ng/ml o inferiores^[91] y un valor predictivo positivo (VPP) para concentraciones de PSA séricas superior a 4 ng/ml de aproximadamente el 30%, es decir que uno de cada tres hombres con un PSA elevado se le detectará CaP en la biopsia^[89,98]. Mientras que para valores entre 4,0 y 10,0 ng/ml de PSA el VPP es de aproximadamente 25%^[99] y para valores superiores a 10 ng/ml el VPP oscila entre 42% y 64%^[99]. Por tanto, a medida que aumenta la concentración de PSA aumenta el VPP.

Factores que pueden afectar los niveles de PSA

Se han estudiado numerosos factores que pueden afectar al resultado de la determinación de PSA como la edad^[100], etnia^[101], diabetes^[81], obesidad^[102], o determinados tratamientos para la HBP^[103], el tratamiento con estatinas^[104] o metformina^[105], entre otras; incrementando la probabilidad de obtener resultados falsos positivos o negativos según la relación entre el factor y los niveles de PSA. Los niveles de PSA se han relacionado de forma independiente con los siguientes factores: edad ($\beta = 1,03$; IC 95%: 1,02-1,04), HBP ($\beta = 1,48$; IC 95%: 1,27-1,72), estatinas ($\beta = 0,85$; IC 95%: 0,74-0,98), y AINEs ($\beta = 0,84$; IC 95%: 0,72-0,98)^[106].

En primer lugar, uno de los factores que podrían influir en los niveles de PSA más estudiado es la edad, observándose un incremento en los niveles de PSA según aumenta la edad, aproximadamente un 3,2% al año^[107]. Este incremento en PSA se objetiva con una reducción de los valores de especificidad para el límite de normalidad de 4 ng/ml, con valores que oscilan desde 97% en adultos jóvenes a valores de 80% en adultos mayores^[108]. Esta relación entre especificidad de la prueba y edad se podría explicar por un aumento de los niveles de PSA en hombres de mayor edad causados por tener un agrandamiento benigno de la próstata^[109]. Varios estudios han mostrado correlación entre el volumen de la próstata y los niveles de PSA^[110,111]. Por tanto, algunos expertos proponen usar rangos de referencia específicos por edad para el PSA, sin embargo, los datos son limitados para respaldar valores de referencias exactos para grupos de edad. Esto puede ser debido a las diferencias observadas en los valores de PSA según la etnia o zona geográfica^[112,113], con valores más elevados en hombres afroamericanos^[114] y niveles más bajos en hombres asiáticos^[115].

1. Introducción

Por otra parte, diversos tratamientos se han relacionado con una disminución en los niveles de PSA, como los inhibidores de 5-alpha reductasa (finasteride y dutasteride)^[116], AINEs y acetaminofeno^[117], estatinas^[118,119] y tiazidas^[119].

Finalmente, como se ha descrito anteriormente el IMC se ha relacionado de forma inversa con los niveles de PSA^[71], mientras que la diabetes podría tener un efecto similar al del IMC en los niveles de PSA.

1.6.2. Examen digital del recto (tacto rectal)

El tacto rectal es una prueba que puede detectar anomalías, asimetría y nódulos sospechosos en la próstata. Aunque el tacto rectal por sí solo es un método deficiente en el diagnóstico de CaP, podría ser útil en esa proporción de pacientes con CaP que no muestran un aumento de PSA. Por tanto, el tacto rectal y el PSA se han considerado como pruebas complementarias y su uso combinado podría aumentar la tasa general de detección de CaP^[120]. Un estudio de cribado multicéntrico mostró una tasa de detección de 3,2% para tacto rectal, 4,6% para PSA y 5,8 para ambos métodos combinados. Mientras que el PSA detectó significativamente más CaP que el tacto rectal (82% frente a 55%)^[99].

En cuanto a la precisión de la prueba de tacto rectal en la detección de CaP se ha observado un valor predictivo positivo del 12% (IC95%: 5-37) para un tacto rectal anormal considerado maligno por un médico de Atención Primaria^[35]. Además, los datos de precisión de la prueba varían para el grupo de pacientes con STUI. Por una parte, un metaanálisis sobre el tacto rectal en el diagnóstico de CaP en pacientes sintomáticos en Atención Primaria obtuvo valores de sensibilidad y especificidad del 28,6% y 90,7% respectivamente, además de valores predictivos positivo y negativo del 42,3% y 84,2% respectivamente ^[121]. Mientras que en otra revisión

1. Introducción

sistemática^[122] sobre el uso del tacto rectal como cribado de CaP en Atención Primaria, independientemente de la presencia de síntomas, mostró unos valores en el análisis combinado de sensibilidad y especificidad de 51% (IC95%: 36-67%) y 59% (IC95%: 41-76%) respectivamente y un valor predictivo positivo de 41% (IC95%: 31-52) y valor predictivo negativo de 64% (IC95%: 58-70). Los autores concluyen que son escasos los datos sobre efectividad del tacto rectal en Atención Primaria y a vista de sus resultados no recomiendan el uso del tacto rectal como cribado de CaP de rutina^[122]. Mientras que otros autores^[121] consideran que el tacto rectal es una herramienta de diagnóstico simple, segura y rentable, pero arrojan dudas sobre su uso como herramienta de diagnóstico en atención primaria por su baja sensibilidad y valor predictivo negativo.

Además, los ensayos clínicos aleatorizados no han confirmado que la prueba de tacto rectal presente algún beneficio en los resultados de CaP. El ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)^[123], mostró un pequeño beneficio de supervivencia con el cribado de PSA, que no requirió del tacto rectal. El PLCO (the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial), no encontró beneficios de supervivencia con la detección combinada de PSA y tacto rectal^[124,125].

1.7. Efecto de la prueba de PSA en la incidencia del CaP

La incidencia de CaP aumentó drásticamente en los primeros años de instauración de la prueba de PSA en la década de los 90 y ha vuelto a niveles anteriores al inicio del cribado con PSA tras la aplicación de recomendaciones más restrictivas y por tanto el menor uso de la prueba de PSA (ver Figura 6²). Por ejemplo, en 2012 USPSTF (U.S. Preventive

² Datos presentados como medias anuales ajustadas por edad en Estados Unidos. Abreviaturas: SEER: Surveillance Epidemiology and End Results Program, PSA: antígeno prostático específico, FDA: Food and Drug Administration, USPSTF: U.S. Preventive Services

1. Introducción

Services Task Force) recomendó no utilizar el PSA como detección de rutina para cualquier hombre, cuya consecuencia fue una disminución de la incidencia del CaP, pero también aumentó la incidencia de CaP metastásico^[126]. Además, incluso las diferencias observadas en la incidencia de CaP entre países han sido relacionadas con el diferente uso de pruebas de PSA^[1,127].

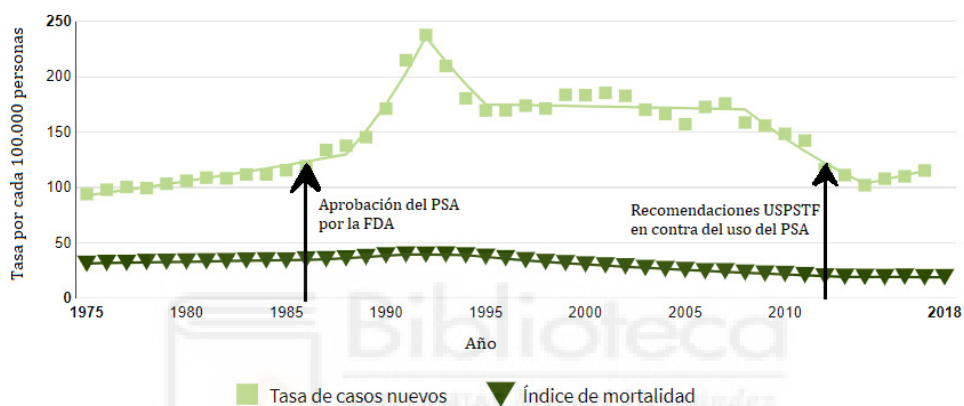


Figura 6: Cambios a lo largo del tiempo (desde 1975 hasta 2018) en la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata

Por otra parte, el cribado puede reducir el riesgo de CaP en estadio avanzado. En un ensayo clínico aleatorizado^[123] con una mediana de seguimiento de 12 años, la tasa de incidencia acumulada de enfermedad metastásica entre el grupo de cribado fue del 0,67% en comparación con la tasa del 0,86% en el grupo de control, mostrando una reducción del riesgo absoluto de enfermedad metastásica del 3,1 por 1000 hombres. Sin embargo, el riesgo de sesgo en los estudios incluidos en el metaanálisis era alto o poco claro.

Task Force. Fuente: Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (consultado 04/01/2021)

1. Introducción

Además, recientemente, se ha estudiado el cribado de baja intensidad, es decir cribado único en lugar de pruebas seriadas, para reducir la sobredetección a través del ensayo clínico CAP, en el cual se sigue obteniendo una mayor detección de CaP de bajo riesgo, sin beneficio en la reducción de la mortalidad causada por la enfermedad^[128].

1.8. Efecto de la prueba de PSA en la mortalidad

Se ha observado una disminución en las tasas de mortalidad por CaP desde la aplicación de las pruebas de PSA pero no está claro que proporción se debe a la detección por PSA^[129]. La reducción de mortalidad por CaP oscila entre el 21%^[130] y el 27%^[131]. Sin embargo, un metaanálisis de ensayos aleatorizados con seguimientos que varían entre 7 y 20 años incluyendo cinco ensayos donde los participantes se asignaron aleatoriamente a un grupo control o de cribado a intervalos que oscilaban entre uno y siete años (excepto un estudio con cribado único), no encontró una reducción de la mortalidad por CaP (RR:1,00, IC95%:0,86-1,17)^[132]. En cambio, hay que tener en cuenta algunas limitaciones de este estudio, ya que los estudios incluidos en el metaanálisis presentaban un riesgo de sesgo elevado o poco claro. Finalmente, se ha observado que, a mayor tiempo de seguimiento, el cribado parece mostrar un mayor beneficio en la mortalidad específica^[133]. Se ha observado que a mayor seguimiento disminuye el número de personas que son necesarias invitar a realizar un cribado para evitar una muerte de CaP con valores de 1410 personas a los 9 años^[134], 781 a los 13 años^[135] y 570 a los 16 años de seguimiento^[133].

Por otra parte, no se ha observado efecto en la mortalidad general^[129]. Después de seguimientos entre 10 años y 14,8 años, el cribado de CaP no se asoció a una reducción de la mortalidad por cualquier causa en ninguno de los tres ensayos clínicos: ensayo CAP: RR 0,9 (IC 95%: 0,94-

1,03)^[128], ensayo ERSPC: RR: 1,00 (IC 95%: 0,98-1,02)^[135]; ensayo PLCO: RR: 0,98 (IC 95%: 0,95-1,00)^[125].

1.9. Daños asociados al cribado de CaP

1.9.1. Riesgos de la biopsia de próstata

Una biopsia de tejido es el procedimiento estándar para confirmar la presencia de cáncer^[47]. La biopsia transrectal es el método más común para realizar el diagnóstico de CaP y determinar su estadio. Este método consiste en la obtención de muestras de tejido prostático con ayuda de ecógrafo transrectal. La realización de biopsias de próstata puede provocar algunas complicaciones, que, en la mayoría de las ocasiones, se superan sin dejar secuelas. Las más frecuentes son: infección del tracto urinario, hematuria y retención urinaria aguda^[136,137].

También se ha asociado a disfunción eréctil, aunque su origen podría ser multifactorial y a menudo transitorio^[138]

En cambio, en otras ocasiones puede conllevar complicaciones que requieren hospitalización, observándose un aumento en las complicaciones infecciosas obteniendo unas tasas de hospitalización por este motivo que oscilan entre el 0,6% y el 4,1%^[139].

1.9.2. Falsos positivos

Algunos resultados positivos en la prueba de PSA no concluirán en un diagnóstico de CaP. Como se ha explicado anteriormente, la prueba es específica de órgano, pero no es específica de CaP, pudiendo encontrarse valores elevados en alteraciones benignas como HBP^[140], inflamación e infección prostática^[141] o en otras situaciones como intervención o manipulación prostática^[142] y actividad sexual^[143].

1. Introducción

En estos pacientes no estarán expuestos a los riesgos de los tratamientos, pero sí a los riesgos asociados a las pruebas diagnósticas. Además, de sufrir ansiedad asociada al resultado de la prueba, ya que incluso pacientes con un resultado negativo de la biopsia pueden presentar ansiedad^[144]. Por tanto, una biopsia de próstata negativa puede implicar una posterior ansiedad crónica, ya que este resultado no puede descartar por completo el CaP debido a la tasa considerable de falsos negativos en biopsias

1.9.3. Sobrediagnóstico

El sobrediagnóstico^[145] se define como la detección mediante cribado de afecciones que no habrían llegado a ser clínicamente significativas en la vida del paciente, exponiendo al paciente a los riesgos de las pruebas de cribado y diagnóstico confirmatorio, así como al tratamiento que podrían provocar efectos secundarios^[129]. Estos diagnósticos no sólo se asocian a recursos desperdiciados y efectos secundarios del tratamiento, sino a pacientes con secuelas psiquiátricas y somáticas graves, inducidos por el estrés^[146].

La elevada prevalencia de CaP no diagnosticado detectado en autopsias podrían reflejar un sustancial sobrediagnóstico asociado al cribado de CaP ^[147], aunque los datos son variables entre diferentes áreas geográficas con valores de prevalencia desde 13,2% hasta 31,6% ^[148,149]. Además, la prevalencia del CaP latente detectado en autopsias aumenta con la edad, de 5% (IC95%: 3-8%) en menores de 30 años al 59% (IC95%: 48-71%) a edades superior a 79 años. ^[150].

Otros estudios asocian el cribado de CaP con una mayor frecuencia de diagnóstico, particularmente CaP de bajo grado pero sin diferencias en la supervivencia entre los grupos de cribado y no cribado^[128].

1. Introducción

Finalmente , se ha estimado que entre el 20 y el 50% de los casos de CaP son sobrediagnosticados [8-10]. Estudios que aplican modelos de simulación de pruebas PSA a datos de incidencia de cáncer de registros como el “the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)” o ERSPC han estimado que del 23% al 50% de canceres detectados probablemente fueron sobrediagnosticados^[151-153]. Además, el riesgo de sobrediagnóstico de CaP parece ser mayor con el aumento de la edad ^[154], pero la mayor utilización de vigilancia activa en lugar de tratamiento agresivo podría ayudar a mitigar los daños relacionados con el tratamiento del CaP sobrediagnosticado^[155]. Pero se ha observado que en la vigilancia activa también se asocia a una disminución en la calidad de vida ya que muchos hombres finalmente reciben tratamiento^[156].

1.10. Relación beneficio-riesgo de la prueba PSA en la detección del CaP

A pesar de que la determinación de PSA sanguíneo puede ayudar a la detección del CaP, en estadio temprano cuando el tumor es tratable y curable, presenta ciertas limitaciones, tanto como prueba de cribado oportunista como prueba de detección ante la presencia de síntomas. En primer lugar, no es un biomarcador específico de CaP, ya que puede elevarse en otras situaciones como prostatitis aguda, HBP y tras manipulaciones con catéter. Por tanto, estas situaciones entre otras pueden traducirse en resultados falsos positivos que lleven al paciente a realizar pruebas diagnósticas exponiéndolos a los riesgos asociados a estas pruebas. Además, la concentración de PSA es un parámetro continuo, es decir, no hay un valor umbral aceptado universalmente como diagnóstico de CaP, si bien suele utilizarse valores de normalidad < 4 ng/ml. Sin embargo, se han observado pacientes con valores inferiores a 4 ng/ml que presentan CaP en biopsia, incluso CaP de alto grado^[12]. En tercer lugar, no puede

1. Introducción

distinguir los cánceres más agresivos. De hecho, algunos de estos cánceres diagnosticados por detección precoz tienen un desarrollo tan lento, que probablemente nunca causarían problemas al paciente, es decir, puede conllevar un sobrediagnóstico. ^[157]

En cuanto al uso de la prueba de PSA en el cribado de CaP, en primer lugar, se debe tener en cuenta que el cribado es una medida de prevención secundaria cuyo objetivo es disminuir la incidencia de complicaciones secundarias a una patología, reducir la mortalidad causada por una enfermedad y/o aumentar la calidad de vida de las personas afectadas por una determinada patología^[158]. En cambio, existe cierta controversia en la utilidad del cribado de CaP. La reducción de la mortalidad del CaP mediante el uso de PSA como prueba de cribado ha sido cuestionada durante años debido a los resultados contradictorios de dos ensayos prospectivos aleatorios^[5]. Sin embargo, se observaron limitaciones metodológicas en uno de los ensayos, en el que más del 90% de los hombres del grupo de control fueron examinados ^[159]. Mientras que un análisis posterior de ambos ensayos concluyó que el beneficio del cribado en términos de reducción de la mortalidad por CaP fue similar en ambos (alrededor del 30%) ^[160]. Además, un estudio de cohortes retrospectivo ha sugerido que el cribado del PSA tiene beneficios tanto en la mortalidad específica del CaP como en la general ^[161]. Mientras que, una revisión sistemática publicada en 2018 concluye que el cribado de CaP conduce a una pequeña reducción de la mortalidad específica de la enfermedad durante 10 años, pero no tiene ningún efecto sobre la mortalidad global ^[162]. En cambio, la prueba se asocia a una elevada tasa de sobrediagnóstico y sobretratamiento^[148,149], y por tanto, a una exposición a potenciales consecuencias perjudiciales para el paciente reduciendo su calidad de vida.

1.11. Recomendaciones para reducir daños de la prueba PSA

De acuerdo a una revisión de la literatura ^[163], las recomendaciones para limitar los riesgos asociados a este cribado oportunista incluyen la determinación del PSA solo en pacientes entre 55 y 69 años, realizar la determinación en un intervalo no menor a dos años, aumentar el umbral de PSA para la realización de biopsia y considerar la vigilancia activa o la actitud expectante en pacientes con cáncer de bajo riesgo (niveles bajos de PSA o índice de Gleason menor a 7).

Durante años ha existido cierta controversia en el uso del PSA como prueba de cribado en el CaP. Incluso, las guías de Práctica Clínica Americanas -U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF-, en 2012, recomendaron no utilizar el PSA como prueba de cribado. La cual, en su última actualización, recomienda que la decisión de realizarse esta prueba sea tomada por cada paciente (hombres entre 55 y 69 años) de forma individual y conjunta con el clínico, después de que el paciente entienda los beneficios y riesgos del cribado ^[164]. En este sentido, las principales asociaciones tanto norteamericanas como europeas (Asociación Americana de Urología (AUA) ^[165] y la Asociación Europea de Urología (EAU) ^[166]) presentan recomendaciones similares en cuanto al cribado oportunista en hombres a partir de cierta edad, de forma individualizada, valorando los potenciales riesgos y beneficios, y otorgando la decisión final al paciente tras la comprensión de la información aportada por el médico.

En cuanto a la Asociación Española de Urología (AEU), asume como propias las recomendaciones de la EAU que no aconseja ofrecer el cribado poblacional con el PSA a todos los hombres asintomáticos para evitar sobrediagnóstico y sobretratamiento. No obstante, ésta contempla la individualización valorando riesgos y beneficios del cribado oportunista, siendo el paciente quien decida tras entender las consecuencias del cribado.

1. Introducción

La EAU recomienda, ofrecer el cribado a varones con buen estado funcional, con al menos 10-15 años de esperanza de vida y con riesgo elevado de CaP (es decir, hombres mayores de 50 años o 45 años si tienen antecedentes familiares o son afroamericanos, niveles de PSA superiores a 1 ng/ml a los 40 años o superior a 2 ng/ml a los 60 años); según los niveles de PSA el seguimiento sería cada 2 años para aquellos inicialmente a riesgo y cada 8 años para el resto y el cribado se debería interrumpir en aquellos que presenten una esperanza de vida < 15 años ^[20].







2. Justificación e hipótesis

2. Justificación e hipótesis



2. Justificación e hipótesis

A pesar de los numerosos esfuerzos para evaluar la utilidad de la prueba de PSA, valorando los beneficios y perjuicios asociados a la misma, no se ha logrado mejorar la eficiencia de la prueba, con una elevada tasa de sobrediagnóstico^[8-10] y resultados falsos positivos y negativos.

En primer lugar, se ha estimado que entre el 20 y el 50% de los casos de CaP son sobrediagnosticados^[8-10]. En España, también podría ser relevante teniendo en cuenta que la incidencia de CaP aumentó en España a partir de 1990, principalmente debido al cribado oportunista, pero la mortalidad específica por CaP sólo disminuyó lentamente a partir de 1998^[167]. Por tanto, se debe evaluar qué está ocurriendo en la práctica clínica para que a pesar de la evidencia disponible sobre los factores asociados a sobrediagnóstico y las diferentes recomendaciones para reducirlo, la tasa de sobrediagnóstico sea tan elevada. Por tanto, consideramos que un primer paso es conocer el nivel de implementación de las actuales recomendaciones en la práctica clínica. Por otra parte, si el incumplimiento es frecuente, conocer los factores asociados al mismo podría ayudar a mejorar el uso de la prueba. Además, en futuras líneas derivadas de esta tesis, estos datos nos permitirán evaluar si estas recomendaciones son adecuadas o necesitan ser modificadas. La utilidad de la prueba de PSA se ha evaluado en el contexto de un ensayo clínico, donde la población es diferente de aquella que se realiza una determinación de PSA en la práctica clínica habitual. Los ensayos clínicos suelen incluir a pacientes más sanos y jóvenes; representando, a menudo, una población altamente seleccionada^[168]. En la actualidad se dispone de recursos con numerosos datos procedentes de la práctica clínica habitual (por ejemplo, las historias clínicas electrónicas), “Datos de la Vida Real” (DVR; en inglés, Real World Data, RWD) útiles para la toma de decisiones y que complementan la información obtenida de los ensayos clínicos controlados aleatorios convencionales^[169].

2. Justificación e hipótesis

Por otra parte, las recomendaciones de diferentes sociedades científicas se han establecido para reducir los daños producidos por la prueba de PSA, indicando realizar las pruebas a aquellos individuos que tengan un mayor riesgo de CaP. En cambio, aunque existe evidencia considerable sobre la relación de algunos factores con la mayor probabilidad de padecer CaP existen otros factores como la diabetes en la que la relación es controvertida. La asociación de diabetes con menor riesgo de CaP excepto para CaP avanzado podría deberse a falsos negativos debido a unos menores niveles de PSA en este tipo de paciente. Por tanto, la elevada prevalencia de diabetes entre la población diana de la prueba de PSA junto a la incertidumbre existente en la literatura en la relación entre esta condición y el diagnóstico de CaP y la posible implicación de la determinación de PSA, hace necesaria llevar a cabo una síntesis de información disponible al respecto.

Por tanto, las hipótesis planteadas en esta investigación fueron las siguientes:

- La relación de diabetes y tratamientos asociados a la misma con un menor riesgo de CaP localizado se debe a una disminución en los niveles de PSA.
- El cribado oportunista no cumple las condiciones que plantean las asociaciones científicas.



3. Objetivos



Objetivo general:

Evaluar las características de la determinación de PSA en la práctica clínica, como la adecuación de la petición en relación con las guías disponibles, y la influencia en el resultado de la prueba de factores clínicos como la diabetes.

Objetivos específicos:

1. Determinar la influencia de la diabetes en la concentración de PSA en hombres adultos asintomáticos según la literatura científica.

1. Analizar factores sociodemográficos y clínicos, de pacientes a los que se le realiza la determinación de PSA, relacionados con el potencial incumplimiento de las recomendaciones disponibles.



3. Objetivos





4. Metodología



4.1 Resumen de los métodos utilizados para alcanzar el objetivo específico 1: Revisión sistemática y metaanálisis.

Para determinar la influencia de la diabetes en los niveles de PSA en la detección de CaP se realizó una revisión sistemática y metaanálisis, que fue registrada en marzo de 2017 (PROSPERO 2017 CRD42017058661) y actualizada en enero de 2019, disponible en: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017058661. PROSPERO, consiste en un registro internacional prospectivo de revisiones sistemáticas en el cual se incluyen detalles del protocolo previsto para realizar la revisión propuesta.

Utilizamos la lista de comprobación de PRISMA para informar y publicar la revisión.

Criterios de inclusión/exclusión

Se incluyeron todos los estudios cuyo objetivo era la relación entre concentraciones de PSA y diabetes mellitus (incluyendo el estudio del efecto de tratamientos para la misma) en hombres adultos (>18 años) sin síntomas prostáticos y sin un diagnóstico previo de CaP.

Se excluyeron aquellos trabajos que no eran investigaciones originales, publicaciones en un idioma diferente del inglés, francés o español y estudios donde la población de estudio eran hombres que habían recibido intervenciones prostáticas.

Estrategia de la búsqueda

La búsqueda se realizó, el 10 de julio de 2018, en las bases de datos de Medline a través de Pubmed, Embase y Scopus utilizando texto libre y términos MESH sin límite de tiempo. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: "Obesity", "Diabetes", "Body Mass Index", "BMI",

4. Metodología

"Obesity"[Mesh], "Diabetes Mellitus"[Mesh], "Body Mass Index"[Mesh], "Prostate-Specific Antigen"[Mesh] y "Prostate-Specific Antigen". Una segunda búsqueda se realizó en marzo de 2020 con los mismos términos para obtener trabajos publicados entre julio de 2018 y diciembre de 2019.

Extracción de los datos y evaluación de la calidad

La selección de trabajos para incluir en la revisión, la extracción de datos y la evaluación de la calidad de los estudios incluidos se realizó por dos investigadores de forma independiente. Se discutieron todos los desacuerdos y se resolvieron por consenso con la participación de un tercer investigador.

Los datos extraídos de los artículos incluidos en la revisión sistemática son: Objetivo, diseño del estudio, criterios de selección (criterios de inclusión/exclusión), fuente y entorno poblacional, edad y raza de la población, tamaño de la muestra, otras características de la población de estudio, seguimiento (sí/no y tiempo), exposición: IMC, diabetes (incluyendo tratamientos), covariables adicionales (de ajuste o estratificación), umbral de PSA (ng/mL), valor de PSA para cada subgrupo, ensayo de laboratorio, resultados principales, limitaciones, conclusiones, comentarios de los autores sobre las implicaciones para el cribado/diagnóstico, otros comentarios.

Para evaluar la calidad desarrollamos una herramienta sencilla que incorpora dimensiones de las guías ya existentes (A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI); Effective Public Health Practice Project (EPHPP) Quality Assessment Tool for Quantitative Studies; and The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses), ya que los estudios incluidos fueron heterogéneos y utilizaban diferentes diseños y

metodologías. Dicha herramienta se aplicó por dos investigadores de forma independiente.

Análisis de datos:

Se realizó un metaanálisis con aquellos estudios que incluyeron niveles de PSA según la presencia o ausencia de diabetes. Para valorar las diferencias entre ambos grupos se compararon las diferencias de media agrupadas y ajustadas por edad y/o IMC siempre que fue posible. En estudios que informaron valores como medianas y rangos intercuartílicos, estimamos las medias y desviaciones estándar [38,39]. Además, para un estudio que informó los resultados de PSA en pacientes con y sin tratamiento de diabetes, los subgrupos se combinaron para tener una muestra única más grande según el Manual Cochrane [40]. La heterogeneidad entre los estudios fue evaluada por el estadístico Cochran Q y el estadístico I². Si el valor del estadístico Q era $<0,1$ o I² era $>50\%$, se utilizó un modelo de análisis de efectos aleatorios. Para explorar fuentes de heterogeneidad se llevó a cabo un análisis de sensibilidad y metarregresión. En la metarregresión, se consideraron las siguientes covariables: diferencias significativas para la edad entre ambos subgrupos (como variable categórica: sí, no, se desconoce); exposición (diabetes) inferior al 20% de los sujetos; el diseño del estudio (diseño de cohortes, transversal o de casos y controles) y la calidad del estudio (fuerte, moderada, débil). Se consideró que los valores de $p < 0,05$ eran estadísticamente significativos. El sesgo de publicación se evaluó mediante el método Begg.

4.2 Resumen de los métodos utilizados para alcanzar el objetivo 2: estudio transversal

Para evaluar el potencial incumplimiento de las recomendaciones disponibles en la solicitud de la prueba de PSA en la práctica clínica se llevó a cabo un estudio transversal, cuyas características se detallan a continuación:

Ámbito de estudio:

Los Departamentos de Salud número 19 (Departamento de Salud Alicante-Hospital General, incluye Hospital General Universitario de Alicante, 255.439 habitantes) y 17 (Departamento de Salud Alicante-Sant Joan d'Alacant, incluye Hospital General Universitario de Sant Joan d'Alacant, 233.1115 habitantes) de la Comunidad Valenciana.

Sujetos:

Se incluyeron hombres con una determinación del PSA en los laboratorios de análisis clínicos de ambos departamentos de salud, solicitada desde Atención Primaria durante el primer cuatrimestre de 2018. Se excluyeron aquellos que habían sido diagnosticados previamente de CaP o estaban en seguimiento por valores elevados de PSA.

Tamaño de muestra:

En el último semestre del año 2016 se realizaron 9.963 determinaciones de PSA en el H. Sant Joan d'Alacant solicitadas por centros de atención primaria, presentando un valor similar en el H. general de Alicante. Estimamos que 1260 de ellas no cumplirán los criterios de inclusión del estudio, por ser determinaciones en pacientes ya diagnosticados con cáncer. La prevalencia de CaP en España en 2012 fue de 527,3/100.000 hombres^[170]. Teniendo en cuenta que en cada Dept de Salud hay alrededor

4. Metodología

de 120.000 hombres, aproximadamente 630 hombres serán diagnosticados de CaP por Dept. En estos pacientes, se realiza una determinación de PSA cada 3-6 meses, según las recomendaciones establecidas. Los posibles candidatos para entrar en el estudio son 8.740 determinaciones de pacientes sin CaP restantes.

Para estimar el tamaño de muestra necesario se utilizaron los datos de un estudio piloto con 360 hombres. El tamaño de muestra necesario sería de 1291 hombres, considerando un incumplimiento de las recomendaciones estimado del 30%, una precisión del 2% y un intervalo de confianza del 95%. La selección de los participantes se realizó de forma aleatoria entre las 20.000 determinaciones totales realizadas en atención primaria de ambos departamentos de salud incluidos en el estudio, durante el primer cuatrimestre de 2018 (ver Figura 7).

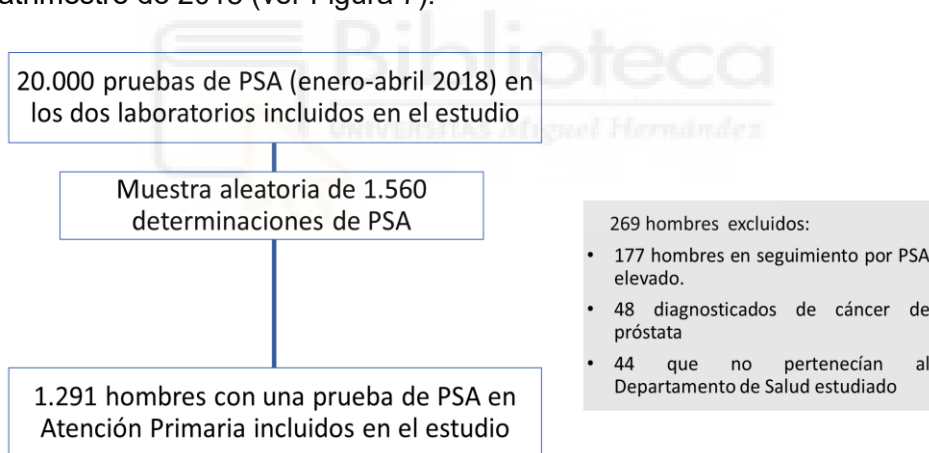


Figura 7: Diagrama de flujo que detalla el proceso de selección de participantes en el estudio transversal

Variables de estudio:

- a. Variable dependiente: potencial incumplimiento del uso de la prueba de PSA según las recomendaciones disponibles, definido como: pacientes asintomáticos que incumpla las

4. Metodología

recomendaciones de la EAU ^[20], es decir que presente alguna de las siguientes características:

- ✓ Edad inferior a 50 años (o menor de 45 años en hombres con antecedentes familiares de CaP y/o raza africana).
- ✓ Esperanza de vida inferior a 10 años.
- ✓ Una determinación de PSA previa durante los últimos dos años (\pm 3 meses).

Por otra parte, se consideró adecuada la solicitud de PSA en un paciente con síntomas sugestivos de patología prostática (dificultad y dolor al orinar, flujo de orina débil o interrumpido, micción frecuente (especialmente por la noche), dificultad para vaciar la vejiga por completo, sangre en la orina o el semen, dolor persistente en la espalda, las caderas o la pelvis, dolor al eyacular y disfunción eréctil) en el momento de la solicitud o en los dos años previos.

b. Variables independientes:

- ✓ Características sociodemográficas del paciente: Departamento de Salud, País de nacimiento y edad.
- ✓ Síntomas prostáticos.
- ✓ Antecedentes familiares de CaP.
- ✓ Esperanza de vida (en hombres por edad, obtenida del Instituto Nacional de Estadística^[171]).
- ✓ Diferentes comorbilidades e Índice de Comorbilidad de Charlson.
- ✓ Pruebas urológicas (ecografía, tacto rectal).
- ✓ Hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y otras drogas).

Análisis de datos:

Ocho investigadores (4 Epidemiólogos Especialista de Salud Pública, 2 Urólogos, 1 Residente de Urología, 1 Analista), además de la doctoranda, colaboraron para obtener la variable principal “potencial incumplimiento de la petición de PSA según las recomendaciones disponibles”. Para tal fin, se confeccionó un cuestionario, utilizando la herramienta Google Forms, a partir de las recomendaciones disponibles. Este cuestionario se contestó con la información sociodemográfica y clínica anonimizada de los participantes. Dado que dichas evaluaciones pueden estar sujetas a subjetividad del observador, todos los participantes se han evaluado por dos investigadores independientes y se analizó la concordancia mediante el índice kappa.

Finalmente, se calculó la frecuencia y los IC 95% del potencial cumplimiento de las recomendaciones en las determinaciones del PSA. Para valorar la magnitud de la asociación con las variables explicativas obtuvimos las razones de prevalencias crudas y ajustadas a través de una regresión log-Poisson, con la misma precisión estadística antes mencionada.

El análisis se realizó con el programa Stata, versión 15 (StataCorp LP; College Station, TX).





5. Resultados



5. Resultados

Los resultados de la tesis consisten en dos publicaciones correspondientes a cada uno de los objetivos específicos y un tercer artículo que detalla la metodología de un estudio derivado de esta tesis que se llevará a cabo para evaluar factores asociados a falsos positivos y negativos de la prueba de PSA.

Artículo 1:

Bernal-Soriano MC, Lumbreras B, Hernández-Aguado I, Pastor-Valero M, López-Garrigos M, Parker LA. Untangling the association between prostate-specific antigen and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;59:11-26. DOI: 10.1515/cclm-2020-0145.

Factor de impacto (2020): 3,694 (Q1 de JCR)

Artículo 2:

Bernal-Soriano MC, Parker LA, López-Garrigós M, Hernández-Aguado I, Gómez-Pérez L, Caballero-Romeu J-P, et al. Do the Prostate-Specific Antigen (PSA) Tests That Are Ordered in Clinical Practice Adhere to the Pertinent Guidelines? *J Clin Med* 2021;10(12):2650. DOI: 10.3390/jcm10122650.

Factor de impacto (2020): 4,241 (Q1 de JCR)

A continuación, se presenta un resumen de los principales hallazgos de cada artículo y la publicación completa se encuentra en el apartado de Anexos.

5.1 Resumen hallazgos del primer artículo

De 2.392 resúmenes revisados, trece estudios cumplieron los criterios de inclusión y 8 (62%) aportaban medidas apropiadas para ser incluidos en el metaanálisis (ver Figura 8). Las principales características de los estudios incluidos se resumen en la tabla 2. Los estudios se publicaron entre 2006 y 2019.

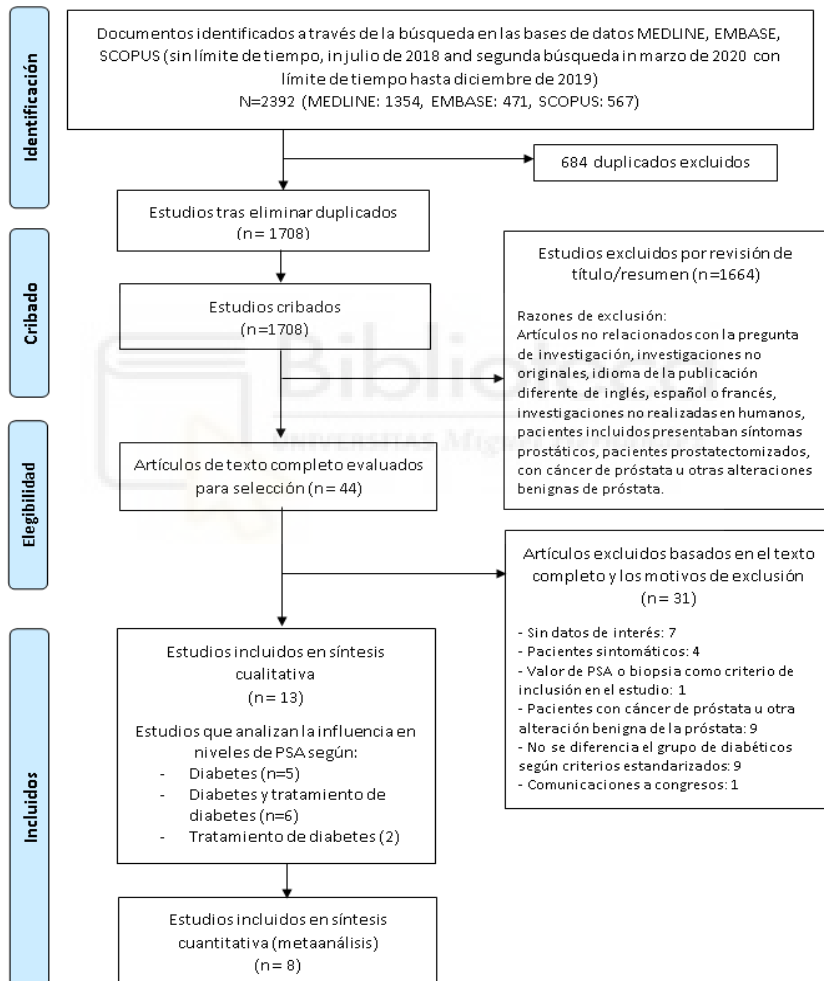


Figure 8: Diagrama de flujo que detalla el proceso de búsqueda y selección de estudios

5. Resultados

Tabla 2: Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

| Referencia | País | Diseño | n | Definición de exposición | Entorno de la población |
|---------------------------|-----------|-------------------|-------|---|---|
| Kobayashi M, et al., 2019 | Japón | Transversal | 14486 | 1 Diabetes: HbA1C \geq 6,5% and GSA \geq 126 mg/dl o en tratamiento de diabetes. 2 Medicación para diabetes (no definida) | Examen rutinario de salud en un hospital |
| Ainahi A, et al., 2018 | Marruecos | Transversal | 1348 | Diabetes: HbA1c:6,1% y GSA: 126 mg/dL | Aleatoriamente seleccionados del Pasteur Institute (2015-2016) |
| Al-Asadi JN, et al., 2017 | Iraq | Casos y controles | 140 | 1. Diabetes: GSA \geq 126 mg/dL y HbA1c \geq 6,5% o diagnostico en H ^a médica. 2. Tipo de tratamiento: autorreportado | Casos con diabetes del Hospital. Controles sanos, cribados de atención primaria |
| Park JS, et al., 2017 | EE. UU. | Transversal | 1141 | 1. Diabetes (no definida) 2. Metformina: información autorreportada | NHANES (2007 A 2008) |
| Sun A, et al., 2015 | China | Transversal | 432 | 1. Según recomendaciones de práctica clínica por la ADA: NG, PreDM and DMT2. | The physical examination Centre de Tianjin Union Medical Centre (2014) |
| Naito M, et al., 2012 | Japón | Transversal | 2172 | 1. Diabetes: Presencia de HbA1c \geq 6,1% y GSA \geq 126 mg/dL, o diagnostico en H ^a médica. 2. Tratamiento: autorreportado | Estudio de cohortes J-MICC (2005) |
| Wallner LP, et al., 2011 | EE. UU. | Cohortes | 569 | 1. DMT2: hombres que informan un diagnóstico de diabetes o que usaban medicación para diabetes. | The OCS of Urinary Symptoms and Health Status among Men (estudio longitudinal 1990) |

5. Resultados

| | | | | | |
|---|----------|------------------------|-------|--|--|
| Waters KM, et al., 2009 | EE. UU. | Cohortes | 2874 | 1. Diabetes: autorreportado. | Cohorte multiétnica (1993-1996) |
| Müller H, et al., 2009 | Alemania | Transversal | 778 | 1. Diabetes. 2. Medicación actual del médico de familia | Cohorte ESTHER (2000.2002) |
| Fukui M, et al., 2008 | Japón | Transversal | 1517 | 1. Diabetes (no definida) | Sanos con un examen de salud general. DMT2 consecutivamente de clínicas ambulatorias |
| Werny DM, et al., 2006 | EE. UU. | Transversal | 1308 | 1. Diabetes: Autorreportada/ Diabetes no diagnosticada si GSA \geq 126 mg/dl. 2. Medicación para diabetes (no definida) | NHANES (2001-2002) |
| Jayalath VH, et al., 2016 | Canadá | Transversal | 326 | 1. Dosis metformina (incrementos de 500 mg/d) 2. Dosis-equivalentes sulfonilureas y tiazolinedionas | Bases de datos interna: 5 estudios aleatorizados independientes de pacientes con DMT2 en Hospital St Michael (2004-2013) |
| Pini TM, et al, 2009 | EE. UU. | Cohortes retrospectivo | 13791 | 1. Tiazolidinedionas: Dosis diaria de TZD (mg/día), dosis acumulada de TZD (mg) | Veteranos con diabetes que recibieron atención en “the Mid-South Veterans Integrated Service Network” |
| HbA1C: hemoglobina glicosilada, GSA: glucosa sanguínea en ayunas, ADA: American Diabetes Association, NG: Normoglucemia, PreDM: prediabetes, DMT2: Diabetes mellitus tipo 2, NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey, J-MICC: Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort | | | | | |

5.1.1 Evaluación de la calidad de los estudios

Los resultados de la evaluación de la calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis se resumen en la tabla 3 y 4.

Tabla 3: Evaluación de la calidad de los 11 estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron la influencia de la diabetes en los niveles de PSA

| Referencia (primer autor, año) | Representatividad | Proporción adecuada sujetos incluidos | Probabilidad sesgo de selección | Determinación de exposición | Sesgo de confusión | Calidad global |
|--------------------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------|
| Kobayashi M, 2019 | Fuerte | Fuerte | Improbable* | Fuerte | Fuerte | Fuerte |
| Ainahi A, 2018 | Fuerte | Moderada | Improbable* | Fuerte | Moderado | Moderada |
| Park JS, 2017 | Fuerte | Moderada | Potencial* | Moderado | Débil | Débil |
| Al-Asadi JN, 2017 | Fuerte | Fuerte | Potencial* | Moderado | Fuerte | Moderada |
| Sun A, 2015 | Moderada | Moderada | Potencial* | Fuerte | Fuerte | Moderada |
| Naito M, 2012 | Fuerte | Fuerte | Potencial* | Fuerte | Fuerte | Fuerte |
| Wallner LP, 2011 | Fuerte | Fuerte | Potencial* | Moderado | Fuerte | Moderada |
| Müller H, 2009 | Moderada | Fuerte | Potencial* | Fuerte | Fuerte | Moderada |
| Waters KM, 2009 | Moderada | Fuerte | Potencial* | Moderado | Fuerte | Moderada |
| Werny DM, 2006 | Fuerte | Fuerte | Improbable* | Moderado | Fuerte | Fuerte |
| Fukui M, 2008 | Fuerte | Moderada | Potencial* | Moderado | Fuerte | Moderada |

Nota: *Exposición: diagnóstico de diabetes, ** Exposición: tratamiento para la diabetes. Definición de la valoración global: Fuerte: sin valoraciones débiles y/o 1 valoración moderada. Moderado: 1 valoración débil y/o ≤ 3 valoraciones moderadas. Débil: ≥ 2 valoraciones débiles y/o > 3 valoraciones moderadas.

5. Resultados

Tabla 4: Evaluación de la calidad de los 8 estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron el efecto del tratamiento de diabetes en los niveles de PSA

| Referencia (primer autor, año) | Representatividad | Proporción adecuada sujetos incluidos | Probabilidad sesgo de selección | Determinación de exposición | Sesgo de confusión | Calidad global |
|--------------------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------|
| Kobayashi M, 2019 | Fuerte | Fuerte | Improbable** | Moderado | Fuerte | Fuerte |
| Park JS, 2017 | Fuerte | Moderada | Potencial** | Moderado | Débil | Moderada |
| Al-Asadi JN, 2017 | Fuerte | Fuerte | Potencial** | Débil | Fuerte | Moderada |
| Jayalath VH, 2016 | Moderada | Moderada | Potencial** | Débil | Fuerte | Moderada |
| Naito M, 2012 | Fuerte | Fuerte | Potencial** | Débil | Fuerte | Moderada |
| Müller H, 2009 | Moderada | Fuerte | Potencial** | Fuerte | Fuerte | Moderada |
| Werny DM, 2006 | Fuerte | Fuerte | Fuerte** | Débil | Fuerte | Moderada |
| Pini TM, 2009 | Fuerte | Débil | Potencial** | Fuerte | Fuerte | Moderada |

Nota: *Exposición: diagnóstico de diabetes, ** Exposición: tratamiento para la diabetes. Definición de la valoración global: Fuerte: sin valoraciones débiles y/o 1 valoración moderada. Moderado: 1 valoración débil y/o ≤ 3 valoraciones moderadas. Débil: ≥ 2 valoraciones débiles y/o > 3 valoraciones moderadas.

Entre los 11 estudios que evaluaron la influencia de la diabetes en el nivel de PSA, se consideró que el sesgo de selección era posible en 8 (72,7%) estudios, los métodos utilizados para determinar la información sobre la exposición (diabetes) se clasificaron como poco claros en 6 estudios (54,6%) y uno de los estudios (9,1%) no había considerado variables de confusión importantes para el análisis.

5. Resultados

En cuanto a los estudios que evaluaron el efecto del tratamiento de diabetes en los niveles de PSA, 6 (75,0%) estudios mostraron indicios de posible sesgo de selección, y los métodos para determinar la información sobre la exposición (tratamiento de la diabetes) eran cuestionables en cuatro estudios (autoinformados por el paciente).

5.1.2 *Influencia de la diabetes en los niveles séricos de PSA*

De los once estudios incluidos que evaluaban la influencia de la diabetes en los niveles de PSA (tabla S2, ver en anexos), tres encontraron diferencias significativas en la concentración de PSA pacientes con y sin diabetes en el análisis crudo ^[172-174]. Mientras que la mayoría de los estudios incluidos mostraron diferencias significativas en los niveles de PSA entre hombres con y sin diabetes al controlar por edad^[172,174-180] y etnia^[174]. Sin embargo, hubo resultados contradictorios al controlar por el IMC^[173,175,176,178,181]. (ver Tabla 5)

Tabla 5. Resumen de los principales resultados de estudios que evalúan los niveles de PSA en hombres con y sin diabetes

| Referencia (primer autor, año) | Diabetes/ niveles de antígeno prostático sérico | Características de la diabetes | | | |
|-----------------------------------|--|--|------|---|------------------|
| Referencia | Análisis crudo | Análisis ajustado/estratificado | Tipo | Duración | Gravedad |
| Kobayashi M, 2019 | ↓ | ↓, Modelo: diabetes, edad, IMC, GSA y ALT | ND | NA | NC |
| Ainahi A, 2018 | = | ↓ en hombres entre 50 y 59 años | ND | NC | NC |
| Al-Asadi JN, 2017 | ↓ | ↓: Análisis estratificado por IMC (<25; 25-29,9 y ≥30) y tratamiento con insulina | DMT2 | ↓ | Niveles HbA1C: ↓ |
| Park JS, 2017 | = | No informado | ND | NC | NC |
| Sun A, 2015 | = | =, emparejados por edad | DMT2 | NC | NC |
| Naito M, 2012 | = | ↓, en ≥60 años: análisis crudo y ajustado por IMC y edad | NC | NC | NC |
| Wallner LP, 2011 | No informado | Ajuste por edad: menor incremento anual de PSA en hombres con diabetes (1,1% vs 3,68%; p=0,02) | DMT2 | Mayor duración de diabetes disminuye acción de insulina → reducción de PSA | NC |
| Waters KM, 2009 | ↓ | ↓, ajustando por IMC y edad | ND | NC | NC |
| Müller H, 2009 | No informado | Ajustando por edad: ↓ Adicionalmente ajustado por IMC: = | ND | ↓ en grupo con diabetes 5 años (-30%) comparado con no diabéticos. Duración de diabetes >5 años: = | Niveles HbA1C: ↓ |
| Fukui M, 2008 | = | ↓, excepto para hombres entre 40 y 49 años | DMT2 | NC | = * |
| Werny DM, 2006 | ↓ en grupo de autorreportado. = diagnosticados vs no diagnosticados | ↓, controlando por edad; mediana de edad 51 años | ND | ↓ Diabetes durante ≥10 | NC |

Nota: ↓: diferencia significativa inversa en los niveles de PSA y diabetes, =: Sin diferencias en los niveles de PSA entre pacientes con diabetes y sin diabetes.
*Según presencia de nefropatía/retinopatía diabética. Abreviaturas: NC: No considerado, ND: No diferenciados, NA: No disponible, IMC: índice de masa corporal, GSA: glucosa sanguínea en ayunas, ALT: alanina amino transferasa, DMT2: diabetes mellitus tipo 2, HbA1C: hemoglobina glicosilada.

Un estudio mostró diferencias sólo para el intervalo de edad de 50 a 59 años, con una media (sd) de PSA de 1,03 (1,09) ng/mL y 1,16 (0,74) ng/mL, en pacientes con y sin diabetes respectivamente ($p: 0,0004$)^[179] y otro estudio presentó diferencias significativas en todos los grupos de edad excepto para el intervalo de edad de 40 a 49 años^[180]. Además, un estudio^[173] mostro un patrón diferente de asociación entre niveles de PSA y edad según presencia o no de diabetes. En población no diabética el nivel de PSA aumentó significativamente con la edad (correlación $r=0,463$; $p < 0,0001$), pero en los diabéticos, aumentó con la edad hasta los 60 años y luego disminuyó, por lo que no hubo una asociación significativa entre el nivel de PSA sérico y la edad en este grupo ($r=0,141$, $p=0,242$). Además, el nivel de PSA en diabéticos fue significativamente menor para las categorías de IMC más altas ($p=0,037$)(39).

Por otra parte, el nivel de PSA fue significativamente correlacionado con diabetes ($r=-0.203$, $p=0.006$; $b=-0.206$, $p=0.005$) y prediabetes ($r=0.400$, $p<0.001$; $b=0.392$, $p<0.001$) en análisis multivariante, ambos modelos estadísticos incluyeron edad, IMC, presión sanguínea, glucosa plasmática en ayunas, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y síndrome metabólico^[181].

Finalmente, el nivel de PSA sérico en pacientes con diabetes fue influenciado inversamente por la duración de la enfermedad^[173,175,176].

5.1.3 Metaanálisis

En el metaanálisis se incluyeron 8 estudios. Los pacientes con diabetes mostraron niveles de PSA significativamente más bajos en comparación con los no diabéticos (media diferencia: $-0,07$ ng/mL; IC del 95%: $-0,10$, $-0,04$) (ver Figura 9). Sin embargo, en el análisis estratificado

5. Resultados

por edad, sólo se observaron diferencias significativas en pacientes de 60 años o más (-0,18; IC del 95%: -0,27, -0,09) (ver Figura 10).

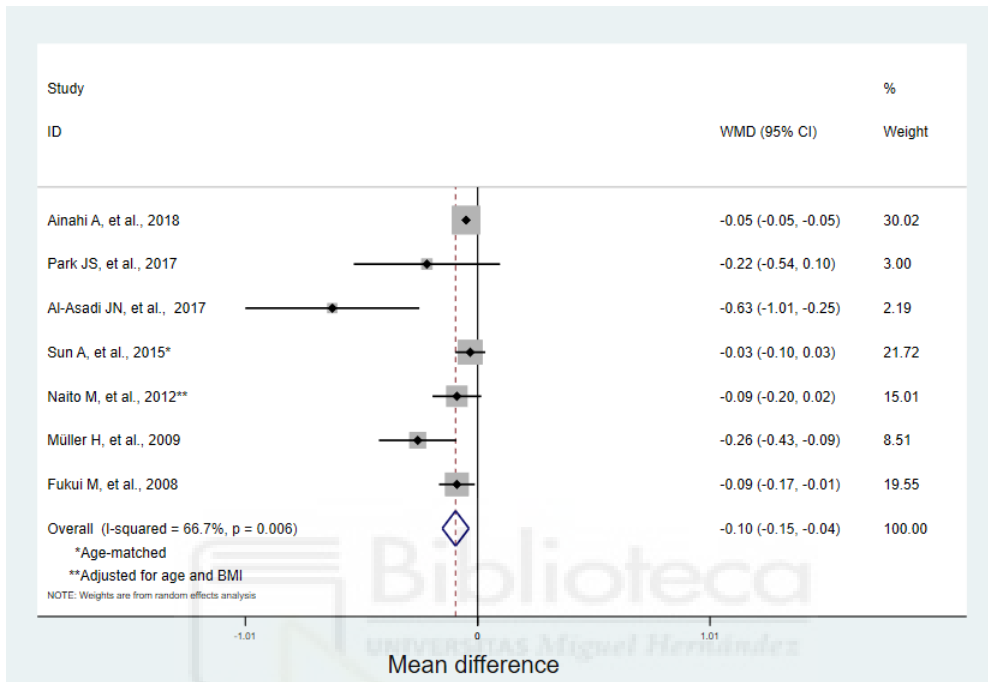


Figura 9: Forest plot de ocho estudios que analizan la diferencia media en los niveles de PSA (ng/mL) entre hombres diabéticos y no diabéticos

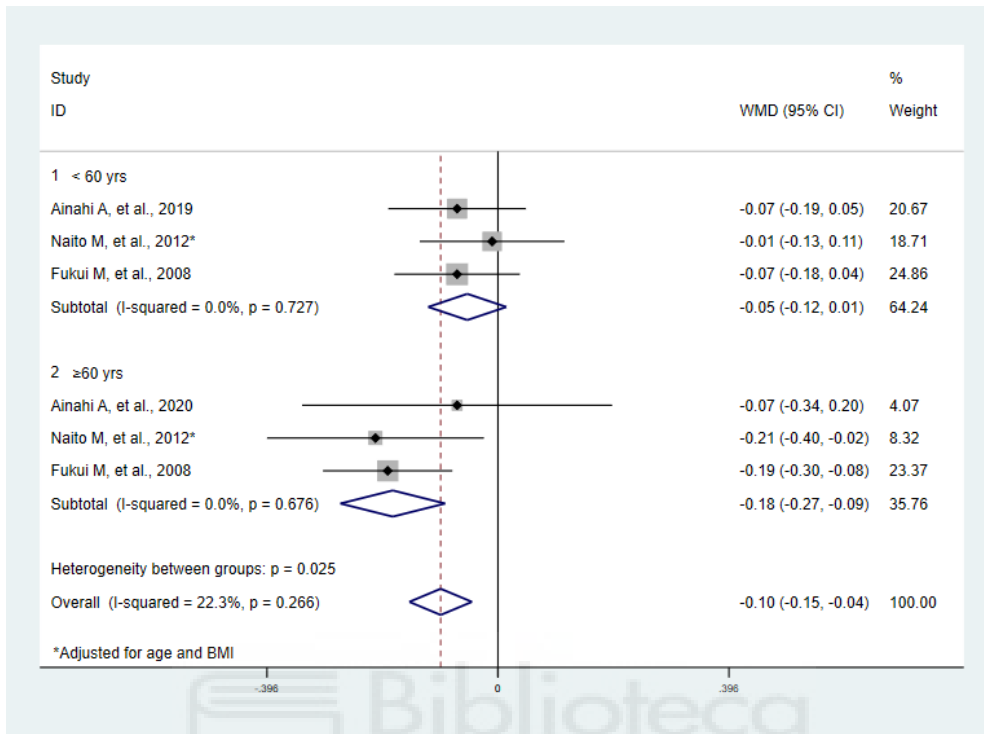


Figura 10: Forest plot de tres estudios que analizan la diferencia media de los niveles de PSA (ng/mL) estratificados por edad entre hombres diabéticos y no diabéticos

La heterogeneidad se reduce considerablemente cuando excluimos el artículo Al-Asadi JN, et al. ($I^2 < 50\%$, $Q > 0,10$) (tabla S6). Además, la metaregresión mostró una influencia significativa en la asociación entre la diabetes y el PSA según el tipo de población utilizada para el estudio ($\beta = -0,14$, IC95%: $-0,24$; $-0,04$; $p = 0,006$). Los estudios realizados en el ámbito de los exámenes de salud generales mostraron menores diferencias en los niveles medios de PSA en comparación con otros entornos, como la cohorte poblacional. Sin embargo, la meta-regresión no mostró ninguna influencia significativa de la calidad del estudio, la proporción de diabéticos incluidos en el estudio o diferencias significativas en la media de edad o el IMC entre

diabéticos y no diabéticos. La prueba de Begg sugirió que no había un significativo sesgo de publicación en nuestro metaanálisis ($p=0,06$).

5.1.4 *Influencia de tratamientos para la diabetes en los niveles séricos de PSA*

Cinco estudios (63%) mostraron significativamente niveles más bajos de PSA en hombres que toman medicamentos para la diabetes en comparación con los que no tienen tratamiento^[105,182] o aquellos sin diabetes^[172,175,176]. Si el tratamiento incluye insulina, los niveles de PSA eran significativamente más bajos que los que tomaban sólo antidiabéticos orales^[173] e incluso niveles de PSA más bajos en comparación con los pacientes tratados con antidiabéticos orales^[175]. Sin embargo, otros estudios no muestran diferencias significativas^[176,178,183]. Los estudios incluyeron antidiabéticos orales como la metformina^[105,182], con valores de PSA 30% más bajos entre los usuarios de metformina^[105]. La duración del uso de la metformina no pareció influir en los niveles de PSA^[182], pero la dependencia de la dosis de metformina se asoció inversamente con los niveles de PSA^[105]. Un estudio incluyó el tratamiento con tiazolidinediona sin diferencias significativas en los niveles de PSA^[183]. (ver Tabla 6)

Tabla 6. Resumen de los principales resultados de los estudios que evalúan los niveles de PSA según el uso de tratamientos para la diabetes.

| Referencia (Primer autor, año) | Tratamiento para diabetes/ niveles de PSA | | Volumen prostático | | Tratamiento | |
|--------------------------------------|---|--|-----------------------|------------------------------------|-------------|---|
| | Análisis crudo | Análisis ajustado/estratificado | | | Duración | Dosis |
| Kobayashi M, 2019 | NA | ↓ (hombres de 52 años con antidiabéticos orales) | NA | NA | NA | NA |
| Park JS, 2017 | ↓ | NA | NC | = (estratificación por 1 y 5 años) | NC | NC |
| Al-Asadi JN, 2017 | ↓ (tratamiento con insulina) | NA | NA | NA | NA | NA |
| Jayalath VH, 2016 | ↓ | ↓ (modelo: edad, etnia, IMC, LDL-C, HbA1c, AINEs, estatinas y diuréticos tiazídicos) | NC | NC | NC | Dosis intermedias y altas de metformina: 32% y 37% más bajas respecto a dosis bajas, respect. |
| Naito M, 2012 | = | = (análisis estratificado por edad) | NC | NA | NA | NC |
| Müller H, 2009 | NA | ↓ (ajustado por edad e IMC) | NA | NC | NC | NC |
| Werny DM, 2006 | NA | ↓ (En comparación con hombres sin diabetes, para hombres de 51 años) | NC | NC | NC | NC |
| Pini TM, 2009 | NA | = (modelo: edad inicial, IMC, etnia, lugar de atención clínica y uso de finasterida) | NC | NC | NC | Dosis diaria de TZD (mg/día) y dosis acumulada de TZD (mg) |

Nota: ↓: diferencia significativa inversa en los niveles de PSA según la presencia de tratamiento para diabetes, =: Sin diferencias en los niveles de PSA entre hombres con y sin tratamiento para diabetes. Abreviaturas: NA: No disponible, NC: No considerado, IMC: Índice de masa corporal, LDL-C: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad, HbA1C: hemoglobina glicosilada, AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, TZD: tiazolidinedionas.

5.2 Resumen hallazgos del segundo artículo

5.2.1 Características de la población de estudio.

En 2018, el 14,5% de los hombres pertenecientes al área de salud de ambos hospitales presentaron al menos una prueba de PSA. La frecuencia de la prueba por rango de edad fue de 1,4%, 7,4%, 34,9% y 50.7% en hombres menores de 45 años, entre 45-50, 51-69 y mayores de 70, respectivamente.

Se incluyeron a 1.291 pacientes con una prueba de PSA en el primer cuatrimestre de 2018: 537 (42%) pacientes presentaban síntomas sugestivos de patología prostática y/o estaba en tratamiento para HBP (ver Tabla 7). 158 (29,4%) pacientes sintomáticos habían experimentado retención urinaria, vacilación urinaria y/o disfunción eréctil.

En cuanto a las características de las determinaciones de PSA se observó un alto porcentaje de pacientes (779, 60,3%) sometidos a una prueba de PSA en intervalos de tiempo inferior a los recomendados. Sin embargo, no parece estar justificado por un valor de PSA previo de riesgo, ya que 479 (70%) de pacientes con un valor de PSA previo bajo (<1 ng/ml a cualquier edad o <2 ng/ml a los 60 años o más) tenían repeticiones de la prueba en intervalos inferior a 2 años. La repetición de la prueba en intervalos cortos fue más frecuente en pacientes asintomáticos (418, 53,7%) en comparación con pacientes sintomáticos (361, 46,3%). Además, el grupo de pacientes con síntomas urinarios presentó una mayor proporción de pacientes con una esperanza de vida inferior a 10 años y de pacientes con antecedentes familiares de CaP.

5. Resultados

Tabla 7. Descripción de la población del estudio transversal

| Variables | | Pacientes sintomáticos ¹ (n=537) | Pacientes asintomáticos (n=754) | p-valor |
|--|--------------------|--|------------------------------------|---------|
| Edad | Media (SD) | 66,0 (12,1) | 60,7 (10,7) | <0,001 |
| | < 45 (n, %) | 21 (37,5) | 35 (62,5) | |
| | 45-50 (n, %) | 39 (30,2) | 90 (69,8) | <0,001 |
| | 51-69 (n, %) | 252 (34,8) | 473 (65,2) | |
| | ≥70 (n, %) | 225 (59,1) | 156 (40,9) | |
| Esperanza de vida | < 10 (n, %) | 94 (65,7) | 49 (34,3) | <0,001 |
| Índice de Comorbilidad Charlson | Nulo (n, %) | 302 (37,9) | 494 (62,1) | |
| | Bajo (n, %) | 190 (46,8) | 216 (53,2) | |
| | Medio (n, %) | 38 (50,0) | 38 (50,0) | 0,01 |
| | Alto (n, %) | 7 (53,8) | 6 (46,2) | |
| Historia familiar de cáncer de próstata | Sí (n, %) | 14 (66,7) | 7 (33,3) | |
| | No (n, %) | 36 (49,3) | 37 (50,7) | 0,02 |
| | Desconocido (n, %) | 487 (40,7) | 710 (59,3) | |
| Diabetes mellitus (n, %) | | 126 (42,3) | 172 (57,7) | 0,78 |
| Programa cribado de cáncer colorrectal (n, %) | | 179 (41,1) | 256 (58,8) | 0,80 |
| Diagnosticado de otro tumor (n, %) | | 25 (47,1) | 28 (52,8) | 0,40 |
| PSA previo < 2 años (±3 meses) | | 361 (46,3) | 418 (53,7) | <0,001 |
| PSA previo potencialmente de riesgo de enfermedad² | | 200 (49,7) | 202 (50,3) | 0,01 |
| Ecografía o tacto rectal en los últimos 2 años | | 145 (59,2) | 100 (40,8) | <0,001 |
| Cirugía prostática | | 47 (78,3) | 13 (21,7) | <0,001 |
| Hiperplasia benigna de próstata | | 284 (81,8,) | 63 (18,2) | <0,001 |
| Al menos 1 hábito tóxico (alcohol, tabaco, u otras drogas) | No | 44 (38,6) | 70 (61,4) | |
| | Sí | 118 (37,6) | 196 (62,4) | 0,004 |
| | Ex consumidor | 207 (49,2) | 214 (50,8) | |

Nota: ¹Pacientes con síntomas del tracto urinario inferior y/o tratados por hipertrofia prostática benigna, ²Sí: valor previo de PSA de 1-2 ng/ml si es menor de 60 años o valor previo de PSA superior a 2 ng/ml a cualquier edad. No: valor previo de PSA de 1 ng/ml o entre 1 y 2 ng/ml si es mayor de 60 años. Abreviaturas: PSA: Antígeno Prostático Específico, SD: desviación estándar, IQR: rango intercuartil.

5.2.2 Evaluación del potencial incumplimiento de las recomendaciones en el uso de la prueba PSA

La concordancia entre los pares de revisores en la evaluación del potencial incumplimiento de las recomendaciones de la guía europea, representada por el índice Kappa, fue del 0,93 (IC del 95%: 0,89 – 0,96). La mayor discordancia se obtuvo en la evaluación de los síntomas sugestivos de patología prostática con un índice kappa de 0,54 (IC95%: 0,50-0,59) y 0,68 (0,63-0,73) para los síntomas actuales y anteriores respectivamente.

En cuanto al grupo de pacientes asintomáticos, el 65,9% (IC del 95%: 62,4% - 69,2%) presentaba una prueba de PSA que incumplía potencialmente la guía europea. La principal causa de incumplimiento fue la repetición de la prueba en intervalos inferiores al recomendado (2 años) con una frecuencia del 84,1% (IC del 95%: 80,6 - 87,1). Aproximadamente 1 de cada 10 peticiones potencialmente incumplidoras de las recomendaciones (9,9%; IC95%: 7,5-12,8) se debió a que el paciente tenía una expectativa de vida inferior a 10 años. Finalmente, la distribución por edades de solicitud de la prueba que incumplía potencialmente las recomendaciones en el grupo de asintomáticos fue del 7,0% (IC 95%: 5,1 - 9,7), 15,1% (12,2-18,5), 53,1% (48,7-57,5) y 24,7% (IC 95%: 21,1-28,7) en <45 años, entre 45 y 50 años, entre 51 y 69 años y ≥ 70 años, respectivamente.

Por otra parte, las características que se asociaron con una mayor frecuencia de potencial incumplimiento de las recomendaciones para solicitud de PSA en pacientes asintomáticos fueron: presentar un índice de comorbilidad de Charlson elevado (PR: 1,57; IC 95%: 1,47-1,68) en comparación con tener un índice nulo, o haber sido diagnosticado de otra neoplasia (PR:1,37; IC 95%: 1,19-1,58). Sin embargo, en el análisis ajustado por edad y esperanza de vida, las diferencias detectadas entre los que habían sido diagnosticados de otra neoplasia disminuyeron (PR: 1,18;

5. Resultados

IC95%: 1,02-1,37) y el índice de comorbilidad de Charlson dejó de ser estadísticamente significativo. Finalmente, los pacientes asintomáticos que eran consumidores actuales de tabaco, alcohol u otras drogas mostraron una menor frecuencia de un potencial incumplimiento de las recomendaciones (PR: 0,80 IC 95%: 0,67-0,97) (ver Tabla 8).



Tabla 8. Posibles variables explicativas del potencial incumplimiento de las recomendaciones en la prueba de PSA en pacientes asintomáticos.

| Prueba de PSA con potencial incumplimiento de la guía EAU | | | | |
|--|------------|------------|-------------------------|-------------------------------------|
| | No, n (%) | Sí, n (%) | RP cruda | RP ajustada ¹ |
| Nulo | 179 (36,2) | 315 (63,8) | Ref | Ref |
| Bajo | 68 (31,5) | 148 (68,5) | 1,07 (0,96-1,20) | 1,06 (0,94-1,19) |
| Medio | 10 (26,3) | 28 (73,7) | 1,14 (0,93-1,41) | 1,04 (0,93-1,17) ² |
| Alto | 0 | 6 (100,0) | 1,57 (1,47-1,68) | 1,11 (0,90-1,38) |
| Índice de Comorbilidad Charlson | | | | 0,99 (0,80-1,23) ² |
| | | | | 1,49 (1,34-1,66) |
| | | | | 1,08 (0,92-1,27) ² |
| Diabetes mellitus | 50 (29,1) | 122 (70,9) | 1,10 (0,98-1,23) | 1,08 (0,96-1,21) |
| Hiperplasia benigna de próstata | 11 (17,5) | 52 (82,5) | 1,28 (1,13-1,45) | 1,28 (1,13-1,45) |
| Cirugía prostática | 2 (15,4) | 11 (84,6) | 1,29 (1,02-1,64) | 1,19 (1,02-1,39) ³ |
| | | | | 1,22 (0,96-1,56) |
| | | | | 1,10 (0,86-1,41) ³ |
| Ecografía o tacto rectal durante los últimos 2 años | 23 (23,0) | 77 (77,0) | 1,20 (1,06-1,35) | 1,18 (1,04-1,34) |
| En programa de cribado de cáncer colorrectal | 84 (32,8) | 172 (67,2) | 1,03 (0,93-1,15) | 1,14 (1,01-1,30)³ |
| | | | | 1,02 (0,92-1,14) |
| Diagnosticado de otro tumor | 3 (10,7) | 25 (89,3) | 1,37 (1,19-1,58) | 1,34 (1,16-1,55) |
| No consumidor | 19 (27,1) | 51 (72,9) | Ref | Ref |
| Actual consumidor | 81 (41,3) | 115 (58,7) | 0,80 (0,67-0,97) | 0,81 (0,67-0,98) |
| Ex-consumidor | 67 (31,3) | 147 (68,7) | 0,94 (0,80-1,12) | 0,93 (0,78-1,10) |
| Total | 257 (34,1) | 497 (65,9) | | |

Los valores estadísticamente significativos marcados en negrita. ¹Ajustado por edad. ²Adicionalmente ajustado por la esperanza de vida. ³Ajustado adicionalmente: modelo incluyó HBP, cirugía prostática, prueba urológica previa al PSA y edad. Abreviaturas: PSA: Antígeno Prostático Específico, EAU: The European Association of Urology, RP: razón de prevalencias,



6. Discusión



Nuestros resultados mostraron que los pacientes con diagnóstico de diabetes presentaban niveles de PSA más bajos respecto a pacientes sin diabetes. Por otra parte, la aplicación de las recomendaciones para minimizar el riesgo asociado a la prueba de PSA como cribado de CaP presentan un elevado incumplimiento. En último lugar, observamos que las recomendaciones para realizar una prueba de PSA en los pacientes con STUI no están del todo claras.

A continuación, se discute en profundidad los diferentes aspectos tratados en este trabajo.

6.1 Interpretación de la prueba de PSA y diabetes

Nuestros resultados mostraron que los hombres con diabetes tenían un nivel de PSA significativamente menor que los hombres sin diabetes, pero la diferencia fue pequeña (-0,07; IC 95%: -0,10, -0,04) con valores que van desde -0,03^[181] hasta -0,63^[173] en los estudios individuales. Estas diferencias detectadas podrían tener poco valor práctico si se tiene en cuenta la posible variabilidad analítica. A pesar de que se ha desarrollado un estándar de referencia para la calibración de los ensayos (WHO 96/670), la variación analítica es considerable entre laboratorios con variaciones que oscilan entre el 14 y 16%^[184], e incluso se ha observado una variación analítica significativa en el mismo analizador (ARCHITECT i2000) utilizando diferentes reactivos^[185]. Por tanto, aunque la mayoría de los estudios indicaron que todas las determinaciones de pacientes con y sin diabetes se realizaron con el mismo analizador, no todos los estudios utilizaron el mismo analizador. Sin embargo, todos los estudios observaron diferencias en los niveles de PSA entre personas con y sin diabetes, y sólo en tres de ellos no fueron estadísticamente significativas.

6. Discusión

Además, para contextualizar la importancia de los cambios detectados debemos tener en cuenta que una variabilidad superior al 10% entre diferentes ensayos comerciales se ha asociado a un impacto significativo en la clasificación clínica de los pacientes, lo que corresponde a una tasa global de falsas recomendaciones del 2,5%, incluyendo resultados falsos positivos y falsos negativos^[186]. Sin embargo, la consideración de cambios clínicamente importantes en esta situación es complicada debido a una elevada variabilidad analítica descrita^[184,185] y no disponer de unos datos fiables de variación biológica entre sujetos en los niveles de PSA en sujetos sanos ^[187].

Por otra parte, algunos factores parecen influir en la asociación entre diabetes y niveles de PSA, como edad^[172,174–180] y etnia^[174]. En cuanto a la relación entre etnia, diabetes y niveles de PSA^[174] podría explicarse por ciertas características físicas de las personas según su etnia, por ejemplo, los valores de IMC en los pacientes con diabetes según la etnia. La obesidad se trata de un posible factor de confusión^[102,188] en la asociación entre diabetes y niveles más bajos de PSA. Se ha estimado unos niveles de PSA 12,9% y 3,4% más bajos en hombres con obesidad y sobrepeso, respectivamente, en comparación con hombres de peso normal^[71]. En cambio, la población asiática^[178,180,181] presentan una baja prevalencia de obesidad. Además, los resultados de nuestra revisión sistemática mostraron hallazgos contradictorios al controlar por el IMC ^[173,175,176,178,181]. Por una parte, esta controversia podría justificarse por otros factores que podrían influir en la relación entre IMC y PSA, como edad, tratamientos con estatinas, aspirina o AINES, tratamientos para HBP^[106], y que no se han tenido en cuenta en los análisis individuales de los estudios incluidos. Sin embargo, se ha observado diferencias en la relación del IMC y el desarrollo de diabetes según la etnia. Por ejemplo, en el sur de Asia la prevalencia de

6. Discusión

diabetes ha aumentado más rápidamente de lo que se esperaría según los cambios observados en los datos de IMC y en Europa la prevalencia de diabetes aumenta a un ritmo más lento de lo esperado según los cambios en el IMC^[77]. Estas diferencias en la relación entre diabetes y obesidad podrían estar causadas por diferente susceptibilidad genética^[189] o variación fenotípicas causadas por nutrición y crecimiento fetal e infantil inadecuado^[190], o una detección temprana en sistemas sanitarios de países más desarrollados. Por tanto, los estudios llevados a cabo en población asiática diagnosticada de diabetes presentan unos valores de IMC más bajos^[172,178,180,181] que podría explicar la menor diferencia en los niveles de PSA entre pacientes asiáticos con o sin diabetes.

En cuanto a la implicación de la edad en la relación entre diabetes y niveles de PSA parece tener cierta importancia. Nuestro análisis combinado estratificado por edad mostró que la diferencia en los niveles de PSA entre hombres con y sin diabetes sólo fue significativa para los mayores de 60 años. Por tanto, es posible que diferencias en las características de la población de estudio hayan contribuido a la baja diferencia absoluta, especialmente si había grandes diferencias de edad. Aunque la mayoría de los estudios individuales mostraron diferencias significativas al controlar por edad o IMC, en el análisis combinado se usaron los datos publicados y los valores ajustados para estos parámetros sólo estaban disponibles para algunos de ellos.

Además, un factor clave para tener en cuenta en la relación entre niveles de PSA, diabetes y edad es el volumen prostático. Por una parte, la edad ha sido relacionada con un aumento en el volumen prostático por algunos autores^[191,192], sin embargo, parece existir cierta variabilidad en los cambios del volumen prostático por edad^[193]. Aunque bien la mayoría de hombre presentan un agrandamiento prostático con el transcurso de los

6. Discusión

años, esto no ocurre en todos los hombres y algunos de ellos presentan un volumen estable o incluso decreciente^[194]. Por otra parte, la diabetes se ha asociado con un aumento del volumen de la próstata ^[192,195]. Sin embargo, se han observado diferencias en la relación de diabetes y volumen prostático según la edad de los pacientes. La prediabetes y diabetes se ha asociado a un mayor volumen prostático, pero con diferencias significativas sólo para hombres menores de 70 años^[196]. Por tanto, nuestros resultados con diferencias significativas en los niveles de PSA sólo para el grupo de mayor edad podría justificarse por unos niveles más bajos de testosterona en hombre con diabetes ^[197] ^[198], dado que el PSA está regulado por los andrógenos^[199], junto a una menor diferencia en el volumen prostático entre hombres con y sin diabetes ^[196]. Mientras que hombres más jóvenes con diabetes presentan un mayor volumen prostático^[196] respecto a aquellos sin diabetes, por lo que en hombres más jóvenes la disminución en los niveles de PSA producidos por la diabetes podría estar enmascarado por un agrandamiento prostático.

De forma similar se ha relacionado el síndrome metabólico^[200] así como la resistencia a insulina ^[201] con niveles más bajos de PSA sérico, incluso tras ajustar por el volumen prostático. Estos trastornos metabólicos implican una menor globulina transportadora de hormonas sexuales, mayor actividad de la aromatasa e inflamación de bajo grado que podrían influir en el aclaramiento, conversión y síntesis de testosterona ^[202] y en consecuencia los niveles más bajos de PSA podrían deberse a niveles más bajos de testosterona^[199]. También se ha descrito una disminución lineal de los niveles de PSA a medida que aumenta el número de componentes del síndrome metabólico en el paciente^[203], efecto que parece estar enmascarado por un mayor volumen prostático en hombres con síndrome metabólico.

6. Discusión

Por otra parte, se han descrito otros factores que pueden estar implicados en la relación entre diabetes y CaP, más allá de un retraso en el diagnóstico por niveles más bajos de PSA. En primer lugar, la insulina parece tener un papel importante en el crecimiento y progresión del CaP directamente, como factor de crecimiento e indirectamente a través de su efecto en la expresión sobre la expresión de otros factores. La insulina suprime la producción de algunas de las proteínas de unión al IGF (IGFBP) y estimula la producción hepática de IGF-I^[204], aumentando así el IGF-I biodisponible y que como se ha mencionado anteriormente se considera un potente mitógeno. La hiperinsulinemia se ha asociado a enfermedad más agresiva y el péptido C plasmático, marcador sustituto de secreción de insulina, se ha asociado con mayor riesgo de CaP de alto grado^[205] y mortalidad de CaP^[65] pero no se asocia a un mayor riesgo de CaP total^[206]. Esta paradoja podría estar relacionada con los cambios producidos por la duración de la enfermedad, ya que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes se ha asociado con una disminución en el riesgo de CaP^[207]. Los pacientes con resistencia a insulina y en las primeras fases de diabetes mellitus se asocia con niveles de insulina e IGF-1 séricos elevados, favoreciendo la progresión del CaP mientras que los pacientes con diabetes a largo plazo evolucionan hacia una hipoinsulinemia que podría ser protectora del desarrollo de CaP, justificando los estudios que asocian la diabetes a un menor riesgo de CaP. Sin embargo, también se ha relacionado unos niveles de PSA más bajos con formas más graves de diabetes^[172], apoyando el sesgo de diagnóstico de CaP en estos pacientes. Aunque en contraste con estudios anteriores^[208], encontramos resultados contradictorios en la asociación entre la HbA1c y los niveles de PSA^[172,175,178–180,209–211], quizá debido a la falta de otros datos de control en estos estudios, como la duración de la enfermedad, el IMC o la

concentración total de testosterona. Además, en pacientes con diabetes el nivel de PSA sérico se ha relacionado inversamente con la duración de la enfermedad^[173,176], posiblemente debido a un bajo nivel de IGF-1 en la diabetes de larga duración^[212], por una disminución en la producción de insulina ^[213], que explicaría el bajo nivel de PSA en los pacientes diabéticos^[173]. En cambio, algunos estudios no han incluido datos sobre el tipo de diabetes mellitus^[174–176,178,179,182], la gravedad^[174,177–179,181,182] o la duración^[174,177–182], factores esenciales para considerar en el análisis.

Por tanto, a pesar de observar diferencias en los niveles de PSA entre hombres con y sin diabetes, existen varios factores que podrían afectar los resultados y que algunos de los estudios incluidos en nuestra revisión y metaanálisis no han tenido en cuenta. Además, la relación entre diabetes y niveles de PSA es compleja con la intervención de numerosos factores interrelacionados como la etnia, IMC, edad, volumen prostático, niveles de testosterona, entre otros. Finalmente, es difícil discernir si la diabetes tiene efecto directo sobre el desarrollo de la enfermedad de CaP o en su diagnóstico por unos niveles más bajos de PSA. Sin embargo, nuestros resultados indican una diferencia significativa en los niveles de PSA en hombres sin CaP según la presencia o no de diabetes, sobre todo en hombres de edad más avanzada.

6.1.1 Influencia de los tratamientos para la diabetes en los niveles de PSA

Los medicamentos utilizados para tratar la diabetes parecen tener un papel importante en la interpretación de la prueba de PSA en relación con dicha patología. Por ejemplo, la metformina se han relacionado con un menor riesgo de CaP, de aproximadamente un 16% en comparación con los hombres que no toman metformina^[214]. Si bien el mecanismo anticancerígeno de la metformina no es bien conocido se han identificado

6. Discusión

diversos mecanismos que serían biológicamente plausibles. En modelos animales, la metformina inhibió la proliferación de células tumorales^[215]. Algunos de estos mecanismos incluyen la alteración del metabolismo energético a través de la modulación del miRNA^[216], la regulación negativa del oncogén C-MYC para restringir el inicio y transformación de la neoplasia prostática^[217] o la inducción de apoptosis dependiente del estrés del retículo endoplásmico inducida por la reducción de la proteína neuronatina (NNAT) por miR-708-5p^[218].

En cambio, los resultados en cuanto a la relación entre la metformina y un menor riesgo de CaP son inconsistentes y varios metaanálisis recientemente publicados no mostraron asociación entre el riesgo de CaP y el uso de metformina (RR=0,97, IC95%: 0,80-1,16)^[219], (RR=0,95, IC95%: 0,82-1,09)^[220]. Por tanto, el posible menor riesgo de CaP en pacientes en tratamiento para la diabetes podría estar causado por un sesgo en la detección del CaP debido a unos niveles más bajos de PSA en estos pacientes^[105]. Sin embargo, los metaanálisis anteriormente mencionados^[219,220] presentan varias limitaciones destacando que no hicieron diferencias por el tipo de tumor ni pudieron valorar la implicación de la dosis o duración del tratamiento ni la etnia en los resultados obtenidos.

En relación a la influencia del tratamiento para diabetes en los niveles de PSA, la mitad de los estudios incluidos en nuestra revisión mostraron niveles significativamente más bajos en hombres con diabetes en tratamiento con insulina^[173] o con antidiabéticos orales^[105,175,176,182] en particular metformina^[105,182]. Una publicación reciente^[79] indicó que una asociación entre el uso de metformina y un bajo riesgo de CaP, especialmente de enfermedad localizada en hombres con una larga historia de diabetes, que podría explicarse por un sesgo de detección debido a los menores niveles de PSA en pacientes en tratamiento con metformina. Sin

embargo, también indicaron que es difícil distinguir el efecto específico del fármaco de la diabetes subyacente. En nuestra revisión sistemática los pacientes con tratamiento antidiabético mostraron niveles de PSA inferiores a los de los diabéticos no tratados^[105,172,175,176,182]. Mientras que una publicación reciente^[221] indica que los niveles más bajos de PSA en hombres con diabetes serían causados por la enfermedad y no por la medicación tras evaluar cambios producidos en los niveles de PSA determinando los valores séricos antes y después del uso de medicamentos, sin obtener diferencias entre ambas medidas. Sin embargo, este estudio presenta diversas limitaciones no pudieron tener en cuenta diversos factores de confusión como presencia de otros tratamientos, comorbilidades, IMC, entre otros.

Por otra parte, los hombres con tratamiento combinado de insulina y antidiabéticos orales tenían un nivel de PSA en suero más bajo que los que tomaban solamente antidiabéticos orales^[173]. Aunque, a diferencia del uso de metformina, la insulina no se asocia a un menor riesgo de CaP^[79]. El uso de insulina puede ser un sustituto aproximado de la gravedad de la diabetes^[175] y un indicador de una fase posterior de la diabetes que se caracteriza por un menor nivel de insulina circulante y de resistencia a la insulina y, en consecuencia, una menor concentración sérica de PSA^[177]. Esto concuerda con el hecho de que la concentración sérica de PSA disminuye significativamente al aumentar el cuartil de resistencia a la insulina^[222,223].

6.1.2 Resumen de la relación entre niveles de PSA y diabetes y/o sus tratamientos

Nuestros resultados indican que el estado de diabetes se debería tener en cuenta en la interpretación de los niveles de PSA, sobre todo en hombre de mayor edad. Por tanto, al igual que se ha evidenciado que un modelo de PSA ajustado por edad e IMC no es más útil desde el punto de

vista clínico para detectar el CaP que las actuales directrices de NICE, que aconsejan utilizar un punto de corte específico por edad^[224], también debería evaluarse la utilidad de establecer puntos de corte específicos para la edad y la diabetes.

Sin embargo, parece que factores como la duración^[173,176] o el control de la enfermedad según los niveles de HbA1c^[173,175,210] o los tratamientos de la diabetes^[105,173,175] podrían influir en los niveles de PSA, y no el hecho de tener un diagnóstico de diabetes. Por tanto, a la hora de evaluar la utilidad de puntos de corte específicos según edad y diabetes habría que tener en cuenta estos factores y evitar estudios sesgados que no aportasen una información fiable y útil para la toma de decisiones a este respecto.

6.2 Determinación de PSA para cribado de CaP en la práctica clínica

Nuestros resultados mostraron que en la práctica clínica se produce de forma frecuente un potencial incumplimiento de las recomendaciones para reducir los daños asociados al cribado del CaP. Estas recomendaciones se basan fundamentalmente en la edad, la esperanza de vida y el intervalo entre repeticiones de la prueba.

En relación con la edad, nuestro estudio mostró una proporción sustancial de solicitudes de PSA incumpliendo potencialmente las recomendaciones (22%) en pacientes menores de 50 años sin factores de riesgo de CaP conocidos, a pesar de que el CaP es una neoplasia rara en hombres menores de 50 años y que el 90% de los casos ocurren en hombres mayores de 65 años^[46]. A pesar de que el riesgo de CaP se incrementa en hombres de más edad, existe evidencia acerca de que el beneficio del cribado de CaP en hombre mayores de 70 años no supera los riesgos, debido a un incremento de riesgo de falso positivos, sobrediagnóstico y

6. Discusión

complicaciones de diagnóstico o tratamiento^[11,130]. Por ejemplo, datos obtenidos del ensayo clínico ERSPC mostraron una tasa de falsos positivos que oscilaron entre 3,5% en hombres menores de 55 años y 20,6% en hombres mayores de 70 años en el primer cribado^[11]. Nuestro estudio mostro una elevada proporción de hombres de 70 años o más (29,5%) de los cuales el 40,9% no presentaban STUI, que en principio no todos incumplirían las recomendaciones europeas disponibles por tener una esperanza de vida mayor de 10 años, pero si bien habría que valorar la tasa de sobrediagnóstico y la utilidad del cribado de CaP en este grupo de edad.

Por otra parte, debido al curso generalmente indolente de la enfermedad en las recomendaciones europeas se indica que se debería considerar la esperanza de vida a la hora de tomar decisiones de cribado de CaP con PSA^[20,225], ya que es poco probable que los hombres con una esperanza de vida inferior a 10 años se beneficien de la prueba. Sin embargo, observamos que el 11% de los hombres sometidos a pruebas tenían una esperanza de vida inferior a 10 años, y esta proporción era significativamente mayor en los pacientes con STUI. Datos que pueden indicar la falta de consenso en este grupo de pacientes respecto al uso de la prueba de PSA, ya que la evidencia disponible sobre la efectividad del cribado de CaP con PSA procede de población asintomática^[130].

Finalmente, se recomienda realizar repeticiones de la determinación de PSA, como cribado de CaP, en intervalos de tiempo mayores en hombres con niveles bajos de PSA^[226,227]. El cribado bienal con intervalos más largos entre las pruebas para los hombres con niveles bajos de PSA reduce los falsos positivos en un 50%^[227]. A pesar de ello, detectamos una proporción muy elevada de repeticiones de la prueba en intervalos de tiempo cortos incluso en aquellos con un valor de PSA previo bajo. Aunque algunos autores indican que la repetición de la medición del PSA en hombres

sintomáticos puede evitar la realización de una biopsia prostática innecesaria^[228], se refieren a pacientes con un nivel de PSA elevado y estos pacientes fueron excluidos de nuestro estudio.

Los dos principales ensayos clínicos sobre la prueba de cribado con PSA, ensayo PLCO y ensayo ERSPC, mostraron una reducción en la detección y del VPP con las repeticiones de la prueba en serie. El ensayo PLCO ^[229] con cribados anuales durante 4 años mostró una disminución en la detección del CaP de 14,2 a 9,3 casos por cada 1000 hombres y el VPP para un punto de corte de 4 ng/mL se redujo desde el 17,9% al 10,5%, mientras que el ensayo ERSPC^[230] con una repetición de la prueba a los 4 años mostró una reducción en la detección del 5,1% en la primera evaluación al 4,4% en la última.

Además, las pruebas repetidas se han relacionado con un aumento de la probabilidad de que la patología detectada corresponda a tumores confinados al órgano y moderadamente o bien diferenciados, pudiendo aumentar el diagnóstico de tumores clínicamente insignificante. Ambos ensayos clínicos, PLCO y ERSPC, mostraron una disminución en la detección de tumores con puntuación de Gleason ≥ 7 , reducciones que oscilaron entre el 6,8% ^[229] y 4,8% ^[230], en un intervalo de cuatro años.

Finalmente, la última actualización de la guía de la EAU en 2020^[231] incluye la recomendación de ofrecer la prueba del PSA a los hombres portadores de mutaciones BRCA2 a partir de los 40 años, pero esta recomendación no estaba en vigor en el momento del estudio. La mutación BRCA2 es un factor de predicción de metástasis y de peor supervivencia específica del PCa y la implementación de esta prueba en la práctica clínica podría reducir el sobrediagnóstico asociado a la prueba del PSA.

6.2.1 Factores asociados al potencial incumplimiento de las recomendaciones

Son varios los factores que se han asociado potencialmente al incumplimiento de las recomendaciones clínicas, como las características de los pacientes o de los médicos solicitantes de pruebas.

Por un lado, en cuanto a las características de los pacientes, un estudio transversal^[232] mostró que los hombres con peor salud psicológica y física, los fumadores y los que tienen derecho a servicios sanitarios gratuitos tenían menos probabilidad de someterse a una prueba de PSA, mientras que hombres con buena salud general y los que tenían un comportamiento de búsqueda de salud tenían más probabilidades de someterse a una prueba de PSA. También el diagnóstico de diabetes^[233,234] o consumo de tabaco, alcohol u otras drogas^[232,235], se han asociado a una menor frecuencia de pruebas de PSA por lo que esperaríamos que también se asociasen a una menor probabilidad de tener una prueba de PSA que potencialmente incumpla las recomendaciones. Aunque no encontramos diferencias en el cumplimiento de las recomendaciones de la prueba de PSA en los pacientes con diagnóstico de diabetes, aquellos que eran consumidores de tabaco, alcohol y/u otras drogas mostraron una menor frecuencia de potencial incumplimiento, 20% inferior respecto a aquellos que no consumen ninguna de estas sustancias. Nuestra hipótesis es que pacientes sin hábitos tóxicos se interesan más por su salud, lo que podría conducir a una mayor demanda de pruebas clínicas y a un posible incumplimiento de la prueba de cribado de CaP. Estos comportamientos de búsqueda de la salud se han relacionado previamente con un mayor uso de los servicios preventivos^[236].

Además, nuestros resultados mostraron una asociación directa entre las pruebas de PSA potencialmente incumplidoras de las recomendaciones

y el haber sido diagnosticado previamente de una neoplasia diferente. El incumplimiento del PSA en estos pacientes se explicaba en parte por una menor esperanza de vida, pero los pacientes diagnosticados de otra neoplasia tenían una frecuencia un 18% mayor de peticiones de PSA potencialmente incumplidoras tras ajustar por edad y esperanza de vida. Los datos disponibles indican que los pacientes con un diagnóstico previo de cáncer tenían más probabilidades de someterse a la prueba del PSA^[232], lo que podría deberse a un mayor contacto con los servicios sanitarios. Otros autores hipotetizan que una mayor frecuencia de pruebas de PSA en hombres con enfermedades crónicas podría relacionarse con la necesidad de análisis sanguíneos de rutina^[221,237] lo que podría explicar el mayor incumplimiento en estos pacientes así como el elevado incumplimiento en cuanto a los intervalos de tiempo entre pruebas.

Otras variables que presentaron asociación significativa con un mayor potencial incumplimiento de las recomendaciones en la solicitud de PSA en el análisis crudo fueron tener un diagnóstico de HBP, una prueba urológica en los 2 años previos o antecedentes personales de cirugía urológica. Sin embargo, la presencia de STUI no reportados en la historia clínica podría ser un factor de confusión en la asociación de estas variables con el potencial incumplimiento de las recomendaciones. Por tanto, las peticiones en el grupo de pacientes con HBP, cirugía prostática o una ecografía o tacto rectal previo podría deberse a la presencia de síntomas y por tanto, a priori no se considerarían inadecuadas.

Además, valores de Índice de Comorbilidad de Charlson elevados se asociaron con un mayor incumplimiento de las recomendaciones en la solicitud de la prueba de PSA en el análisis crudo. Esta asociación se debe a una menor esperanza de vida de estos pacientes, ya que al ajustar por edad y por esperanza de vida la asociación dejó de ser significativa. Por

tanto, en estos pacientes los beneficios de la prueba no superarían los daños que pudiese producir las subsecuentes pruebas diagnósticas y/o tratamientos.

Por otro lado, en cuanto a las características de los médicos solicitantes de la prueba, en nuestro estudio no pudimos obtener datos al respecto. En cambio, otros autores han indicado que los profesionales que afirman no tener suficiente información sobre el PSA solicitan más pruebas para los pacientes de más edad y cuestionan la utilidad o el rendimiento del marcador^[238]. Por ejemplo un estudio^[239] mostró que a pesar de las recomendaciones en contra del realizar el cribado de CaP, la mayoría (80,4%) de los médicos de Atención Primaria siguieron ofreciéndolo. Sin embargo, los médicos que se formaron después de la publicación de las recomendaciones de la USPSTF en 2012 ofrecieron menos cribados rutinarios ^[239]. Un estudio ^[238] sobre la opinión de los médicos de Atención Primaria españoles en relación con la prueba del PSA mostró que el 50% de los médicos informó de que realizaba menos de 50 solicitudes de PSA al año y el 30% informó que solo solicitaba la prueba para pacientes sintomáticos. Sin embargo, estos datos son autoreportados y podrían estar sesgados^[240]. Además, la Asociación Española de Urología adopta las recomendaciones de la EAU, pero la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria recomienda el cribado de CaP sólo para los pacientes que lo solicitan y los que tienen STUI ^[241]. Por tanto, en la práctica clínica podría haber disparidad de criterios y que puedan influir en el incumplimiento de las recomendaciones, realizando pruebas de cribado en pacientes con una elevada probabilidad de sobrediagnóstico del CaP.

6.2.2 Determinación de PSA en pacientes con STUI

Se ha estimado una elevada frecuencia de STUI en hombres mayores de 40 años, con una prevalencia entre el 62,5% ^[242] y el 71% con

6. Discusión

al menos un STUI ^[30], mientras que en nuestro estudio el 41,6% de los participantes presentaban síntomas urinarios. En España, un estudio ^[31] que incluyó 826 pacientes atendidos por STUI, la mayoría procedentes de atención primaria (95%), mostró que los STUI de llenado fue el principal motivo de consulta en el 86% de los casos (66% nocturia y 58% frecuencia miccional), relacionado con aquellos que presentan un impacto más significativo en la calidad de vida. También, se ha demostrado que la incidencia de STUI aumenta con la edad, estimándose incrementos de aproximadamente un 10% por década entre los 40 y 79 años ^[243], mostrando nuestros datos la mayor frecuencia de STUI (59,1%) en el grupo de edad de 70 años o más. Además, este grupo de edad se ha asociado con una peor relación beneficio/riesgo de la prueba de cribado de CaP, con un mayor riesgo de sobrediagnóstico así como de falsos positivos y efectos relacionados con las pruebas diagnósticas o tratamientos^[11,130]. Sin embargo, en nuestro estudio no pudimos establecer el objetivo de la prueba de PSA en este grupo de pacientes, ya que podría utilizarse para detectar CaP o bien para ayudar en la toma de decisiones y/o gestión de los tratamientos ^[244].

Tradicionalmente, los STUI , especialmente los síntomas de tipo obstructivo o de vaciado, en hombres se han atribuido principalmente a síntomas producidos por un agrandamiento de la próstata, normalmente benigno, llegando a considerar los STUI como sinónimo de HBP^[29]. Sin embargo, HBP a menudo es asociada con STUI, pero STUI generalmente no puede usarse para realizar un diagnóstico definitivo de HBP, siendo necesario un examen histológico.

Los síntomas por HBP comparten muchas similitudes con los producidos por CaP: ambos aumentan con la edad, tienen patrones de crecimiento relacionados con los andrógenos y responden a terapia de

6. Discusión

privación de andrógenos y además se ha sugerido que ambos pueden estar relacionados con la inflamación y obesidad^[245]. En cambio, HBP y CaP suelen presentarse en zonas diferentes de la próstata, la HBP en la zona interior y el CaP en la zona exterior de la próstata ^[16]. Por tanto, la HBP invadirá la uretra con mayor facilidad que el CaP y será más probable que un paciente que presente STUI sean secundarios a HBP en lugar de CaP.

Además, la posible asociación de STUI y/o HBP con un mayor riesgo de CaP ha sido motivo de debate^[246]. La relación entre HBP y CaP se ha fundamentado en la evidencia disponible de asociación epidemiológica junto a las similitudes anatómicas, patológicas y genéticas^[247], incluyendo efectos hormonales relacionados con la edad ^[247-249] y la inflamación^[247,250-252] que pueden impulsar el desarrollo concomitante de HBP y CaP^[247]. Aun así los datos han sido contradictorios, con estudios que no muestran asociación entre HBP sintomática y CaP^[253] o a favor de esta asociación ^[254] y otros que observaron una menor probabilidad de CaP agresivo en pacientes con mayor volumen prostático^[255]. Asimismo, se han descrito una serie de limitaciones^[246] que complican la interpretación de los resultados de algunos estudios que relacionan HBP con CaP^[254]. En primer lugar, no tienen en cuenta posibles diferencias en el uso de la prueba de PSA, tacto rectal o número de biopsias durante evaluación y seguimiento entre casos y no casos. Después, la heterogeneidad en la definición de HBP sintomática y ausencia de datos urológicos exhaustivos que podrían llevar a una clasificación errónea pudiendo considerar incorrectamente a hombres con STUI de causas no prostáticas como casos de HBP. Por tanto, la relación causal entre HBP y CaP sigue siendo incierta ^[246,254].

En cambio, aunque haya una mayor probabilidad de que los STUI sean causados por un agrandamiento benigno de la próstata, estos generalmente son relacionados con un posible CaP tanto por parte de los

6. Discusión

médicos como de los pacientes, a pesar de que no se dispone de suficiente evidencia para ello^[6]. Un estudio prospectivo (desde 1990 hasta 2010) ^[256] llevado a cabo en hombres entre 40 y 79 años informó que pacientes tratados para STUI tenían una mayor probabilidad de presentar una biopsia de próstata (HR:2,4 IC95% 1,7-3,3) y ser diagnosticados de CaP dependiendo de la edad, HR:2,3, IC95%: 1,5-3,5 en hombres menores de 65 años y HR:0,89; IC95%: 0,35-1,9 en mayores de 65 años. El exceso de riesgo de CaP en menores de 65 años se debió a presencia de cáncer de bajo riesgo en los años inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento para STUI. Los autores hipotetizaron que un hombre más joven que recibe tratamiento para STUI interactuará más con su médico que un hombre de edad similar que no recibe tratamiento para STUI, lo que llevará a una mayor detección de CaP. En cambio, no pudieron asociar los STUI a un mayor riesgo de CaP, pero hay que tener en cuenta las debilidades del estudio para obtener conclusiones firmes entre las que destacan la baja proporción de pacientes diagnosticados de CaP en toda la cohorte, datos incompletos de patología de la biopsia, el número de núcleos muestreados, PSA y examen rectal en muchos pacientes.

Por otra parte, algunas sociedades médicas recomiendan realizar la prueba de PSA en hombres con STUI para comprobar la existencia de un CaP^[241,257]. NICE (the National Institute for Health and Care Excellence, UK) indica que un riesgo de sospecha de cáncer igual o superior a 3% justifica la realización de pruebas adicionales^[42]. Mientras que los únicos síntomas urinarios que han mostrado un valor predictivo positivo del 3% para el CaP son: retención urinaria, vacilación y disfunción eréctil. Sin embargo, sólo el 29% de los participantes presentaba al menos uno de estos síntomas. En el resto de los síntomas registrados, la petición de PSA podría tener un valor limitado, por el menor riesgo de asociarse con CaP.

6. Discusión

Sin embargo, a pesar de las recomendación de la aplicación de la prueba de PSA en pacientes con STUI, la relación beneficio-daño de la determinación de PSA en estos pacientes no está clara^[258]. Actualmente persiste la controversia respecto a la relación entre STUI y CaP, con algunos hallazgos que no muestran relación entre STUI y CaP^[259,260] y otros a favor de esta relación pero sólo para cáncer localizado^[261] pero no para CaP avanzado^[256,261,262]. Además, los STUI no se han asociado con mortalidad específica del CaP^[261]. Por tanto, se cree que pacientes que acuden al médico con STUI tienen un mayor riesgo de ser diagnosticados de CaP como resultado de tasas de pruebas más altas y se les diagnostica principalmente de CaP temprano que puede o no afectar su mortalidad a largo plazo^[256]. Por lo tanto, los pacientes sintomáticos podrían estar expuestos a un riesgo innecesario de sobrediagnóstico^[6,258]. Lo que ha llevado algunos autores a recomendar que se consideren otros factores de riesgo de cáncer (como edad, historia familiar de CaP y origen étnico) en el cribado de CaP de los pacientes con STUI^[6]. Nuestros resultados mostraron que, a pesar de la baja proporción de pacientes que informaron de una historia familiar de CaP (2%), la mayoría estaban en el grupo sintomático. Sin embargo, algunos pacientes sintomáticos se sometieron a la prueba a pesar de tener una esperanza de vida inferior a 10 años. En cuanto a la edad, el 37,5% de los pacientes sintomáticos eran menores de 45 años y una proporción relevante de pruebas en hombres mayores de 70 años se dio entre los pacientes con STUI (42%). En relación a esto, hombres de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar síntomas^[263] y, por tanto, de exponerse a una prueba de PSA que podría conducir a la detección de un tumor sin importancia clínica.

Por tanto, es necesario un mayor consenso, ya que la mayoría de las directrices no proporcionan especificaciones claras^[241,244,257] para este

grupo. Esto podría deberse a que la mayor parte de la evidencia disponible sobre la eficacia del cribado basado en el PSA corresponde a individuos asintomáticos^[130].

6.3 Limitaciones

6.3.1 Artículo 1:

Las principales limitaciones del estudio realizado para responder al primer objetivo específico fueron las siguientes. En primer lugar, la potencia del análisis que examina la asociación entre la diabetes y los niveles de PSA está limitada por el reducido número de estudios incluidos, aunque la mayoría de ellos tenía un tamaño de muestra considerable. Además, no se pudo analizar de forma independiente el efecto de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 en los niveles de PSA y algunos de los estudios incluidos no valoraban potenciales factores de confusión, como IMC o volumen de la próstata, pero la mayoría tenían en cuenta al menos la edad como posible factor de confusión en la relación entre diabetes y niveles de PSA. Finalmente, la calidad de los estudios (tabla 2) mostró déficits metodológicos significativos, especialmente en los estudios que evaluaron la influencia del tratamiento de la diabetes en los niveles de PSA.

6.3.2 Artículo 2:

En cuanto a las limitaciones asociadas al estudio transversal realizado para responder al segundo objetivo específico destacan las siguientes. En primer lugar, la evaluación del cumplimiento de las recomendaciones sobre la determinación de PSA puede estar sujeta a subjetividad del investigador, de ahí que se realice un estudio de concordancia observacional. Por otra parte, la calidad de la información de las historias clínicas condiciona la extracción de los datos. Aunque gracias a la actualización de los sistemas informáticos en los hospitales participantes

6. Discusión

se puede acceder a datos de la historia clínica proveniente de diferentes fuentes (atención primaria, especializada y hospitalaria). En relación con lo anterior, aunque uno de los criterios para el cribado oportunista es que el paciente haya recibido información de los riesgos y beneficios, este dato no aparece en las historias clínicas, por ello no podemos hablar de adecuación y hablamos de potencial cumplimiento de las recomendaciones.

Por otra parte, la prueba de PSA en pacientes con STUI puede realizarse con el objetivo de detectar cáncer o para ayudar en la toma de decisiones y/o gestión de los tratamientos ^[244]. Sin embargo, no pudimos establecer el objetivo de las pruebas de PSA en el grupo sintomático porque no está disponible en las historias clínicas.

Finalmente, posiblemente el grupo asintomático presentó cierta contaminación con pacientes sintomáticos. A veces, el código de diagnóstico de la HBP en las historias clínicas se refiere a los síntomas urinarios y el 8% de los pacientes asintomáticos tenían un diagnóstico de HBP. Además, como se ha mencionado anteriormente no está claro la utilidad de la prueba en pacientes con STUI sin embargo en nuestro análisis todos aquellos hombres que presentaban STUI se consideraron como peticiones cumpliendo las recomendaciones.

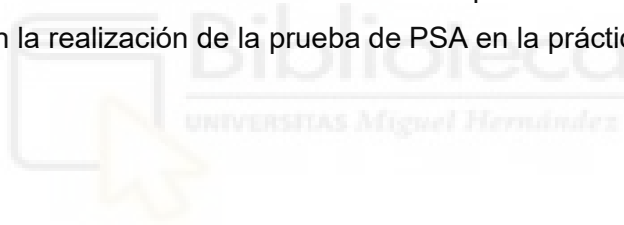
6.4 Futuras líneas de investigación

Este trabajo abarca dos aspectos fundamentales de la prueba de PSA relacionados con un uso más eficiente de la prueba. En primer lugar, se analiza la influencia de ciertos factores que podría implicar un retraso en el diagnóstico del CaP de alto riesgo y por otra parte aportamos el nivel de implantación de las recomendaciones para evitar sobrediagnóstico de CaP con lo que se podrá mejorar la aplicación de la prueba en la práctica clínica. Ya que como se observó tras las recomendaciones de la USPSTF en 2012,

6. Discusión

suprimir el uso de la prueba no es adecuado, pero sí que se debe aumentar los esfuerzos por mejorar su aplicación en la práctica clínica para evitar los daños producidos por esta prueba.

Además, futuras líneas de investigación derivadas de esta tesis consistirán, en primer lugar, en el análisis de una cohorte de pacientes con una prueba de PSA que se ha seguido durante dos años. Uno de los objetivos de este estudio de cohortes será evaluar factores clínicos y analíticos asociados a resultados falsos positivos y negativos, utilizando DVR, cuya metodología ya ha sido publicada^[264]. Por otra parte, otras líneas que se llevarán a cabo consistirán en un estudio que evaluará el impacto del cribado oportunista con PSA, según cumpla o no potencialmente las recomendaciones europeas, desde una perspectiva del Sistema Nacional de Salud y en el desarrollo de una herramienta para la toma de decisión compartida en la realización de la prueba de PSA en la práctica clínica.







7. Conclusiones



- Los hombres con diabetes presentan niveles de PSA más bajos respecto a los hombres sin diabetes, pero las diferencias generales son demasiado pequeñas y es poco probable que la aplicación de un punto de corte específico para pacientes con diabetes mejore la precisión del cribado de CaP con PSA.
- Niveles más bajos de PSA en pacientes con diabetes parece estar relacionado con factores como duración de diabetes, gravedad de la enfermedad o ciertos tratamientos, y no por el simple hecho de tener un diagnóstico de diabetes.
- La asociación entre diabetes y niveles de PSA parece aumentar conforme se incrementa la edad del paciente, por tanto, se debería estudiar si un punto de corte específico según edad y diabetes aportaría mejoras en la precisión del cribado de CaP.
- El incumplimiento de las recomendaciones relativas al cribado de CaP con PSA es frecuente, siendo el principal motivo de incumplimiento las repeticiones de la prueba en cortos intervalos de tiempo.
- Tener un diagnóstico previo de otra neoplasia diferente del CaP se asoció a una mayor frecuencia de incumplimiento de las recomendaciones, probablemente debido a una mayor interacción con los servicios médicos.
- Los pacientes consumidores de tabaco, alcohol u otras drogas se asoció con una menor frecuencia de incumplimiento de recomendaciones sobre el cribado de CaP.

7. Conclusiones

- Es necesario aclarar la utilidad y recomendaciones en relación con el uso de la prueba de PSA en pacientes con STUI.
- Nuestro estudio muestra que todavía existe cierta confusión en algunos aspectos básicos relacionados con la prueba de PSA, debido al bajo cumplimiento de las recomendaciones para reducir sobrediagnóstico y a la falta de evidencia que clarifique la influencia de factores, como la diabetes, que se asocian con un retraso en el diagnóstico del CaP de alto riesgo.





8. Referencias



8. Referencias

1. OECD. Health at a Glance 2017: OECD Indicators [Internet]. 2017 [citado 2021 may 26]; Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2017_health_glance-2017-en
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;0:1-41.
3. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer* 2008;8(4):268-78.
4. Bermúdez FJB, Montero AA. ¿ Detección precoz o cribado en la prevención del cáncer de próstata ? *Semergen* 2016;43(xx):1-9.
5. Stark JR, Mucci Lorelei, Rothman KJ, Adami H-Olov. Screening for prostate cancer remains controversial. *BMJ (Clinical research ed)* 2009;339:b3601.
6. Ostero í Jákipsstovu J, Brodersen J. Do men with lower urinary tract symptoms have an increased risk of advanced prostate cancer? *BMJ : British Medical Journal* 2018;361:K1202.
7. Ablin RJ. Opinion | The Great Prostate Mistake [Internet]. *The New York Times* 2010 [citado 2021 abr 19]; Disponible en: <https://www.nytimes.com/2010/03/10/opinion/10Ablin.html>
8. Pathirana Thanya, Hayen Andrew, Doust Jenny, Glasziou Paul, Bell Katy. Lifetime risk of prostate cancer overdiagnosis in Australia: quantifying the risk of overdiagnosis associated with prostate cancer screening in Australia using a novel lifetime risk approach. *BMJ open* 2019;9(3):e022457.

8. Referencias

9. Contextual Review: Overdiagnosis in Prostate Cancer Screening Decision Models: Prostate Cancer: Screening - US Preventive Services Task Force. October 2018. [Internet]. [citado 2019 may 10]; Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/contextual-review-overdiagnosis-in-prostate-cancer-screening/prostate-cancer-screening1>
10. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer. *JAMA* 2018;319(18):1914.
11. Kilpeläinen TP, Tammela TLJ, Roobol M, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(18):2698-705.
12. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46.
13. Alukal JP, Lepor H. Testosterone Deficiency and the Prostate. *Urologic Clinics of North America* 2016;43(2):203-8.
14. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2011;40(3):565-75.
15. Lee SH, Shen MM. Cell types of origin for prostate cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2015;37:35-41.
16. Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev* 2010;24(18):1967-2000.

8. Referencias

17. Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 2000;14(19):2410-34.
18. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994;8(3):439-43.
19. Sánchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: An autopsy study. *The Prostate* 2003;54(3):238-47.
20. 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. *European Urology* 2017;71(4):618-29.
21. Montironi R, Santoni M, Mazzucchelli R, Burattini L, Berardi R, Galosi AB, et al. Prostate cancer: from Gleason scoring to prognostic grade grouping. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16(4):433-40.
22. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111(1):58-64.
23. Bolaños Morera P, Chacón Araya. C, Bolaños Morera P, Chacón Araya. C. Escala patológica de Gleason para el cáncer de próstata y sus modificaciones. *Medicina Legal de Costa Rica* 2017;34(1):237-43.
24. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma:

8. Referencias

Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244-52.

25. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173(6):1938-42.

26. Prostate cancer - Symptoms [Internet]. nhs.uk2018 [citado 2021 ene 4]; Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/prostate-cancer/symptoms/>

27. Carretero Colomer M. Síntomas del tracto urinario inferior. *Offarm* 2005;24(11):118-22.

28. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61(1):37-49.

29. Lee C-L, Kuo H-C. Current consensus and controversy on the diagnosis of male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi* 2017;29(1):6-11.

30. Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, Irwin DE, Milsom I, Aiyer LP, et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. *BJU Int* 2009;103 Suppl 3:12-23.

31. Cambroner J, Arlandis S, Errando C, Mora AM. Profile of lower urinary tract symptoms in the male and their impact on quality of life. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* 2013;37(7):401-7.

8. Referencias

32. Chapple CR, Roehrborn CG. A Shifted Paradigm for the Further Understanding, Evaluation, and Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Men: Focus on the Bladder. *European Urology* 2006;49(4):651-9.
33. Montorsi F, Mercadante D. Diagnosis of BPH and treatment of LUTS among GPs: a European survey. *Int J Clin Pract* 2013;67(2):114-9.
34. Humberto Chiang M, Ricardo Susaeta C, Finsterbusch C. Síntomas urinarios bajos, prostatismo, hiperplasia prostática, uropatía obstructiva baja, ¿todo una misma cosa? *Rev Med Clin Condes* 2014;25(1):149-57.
35. Hamilton W, Sharp DJ, Peters TJ, Round AP. Clinical features of prostate cancer before diagnosis: a population-based, case-control study. *Br J Gen Pract* 2006;56(531):756-62.
36. Walz J, Perrotte P, Gallina A, Bénard F, Valiquette L, McCormack M, et al. Ejaculatory disorders may affect screening for prostate cancer. *J Urol* 2007;178(1):232-7; discussion 237-238.
37. Bruyninckx R, Buntinx F, Aertgeerts B, Van Casteren V. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. *Br J Gen Pract* 2003;53(486):31-5.
38. Quantifying the risk of malignancy in patients with visible haematuria presenting to the emergency department - JH Gan, AC Harris, JSA Green, 2015 [Internet]. [citado 2021 ene 5]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2051415814548913>
39. Lin W-Y, Chang Y-H, Lin C-L, Kao C-H, Wu H-C. Erectile dysfunction and the risk of prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8(32):52690-8.
40. Bagi CM. Skeletal implications of prostate cancer. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003;3(2):112-7.

8. Referencias

41. Suzman DL, Boikos SA, Carducci MA. Bone-targeting agents in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(0):619-28.
42. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther* 2018;35(9):1285-94.
43. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;68(6):394-424.
44. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology* 2018;4(11):1553-68.
45. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology* 2020;77(1):38-52.
46. Centro Nacional de Epidemiología (España), Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones; 2005.
47. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019;10(2):63-89.
48. DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, Miller KD, Fedewa SA, Alcaraz KI, et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress and opportunities in reducing racial disparities. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2016;66(4):290-308.

8. Referencias

49. Howlander N, Noone A, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 [Internet]. 2016 [citado 2020 dic 29]; Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/results_merged/sect_23_prostate.pdf
50. Schmid M, Meyer CP, Reznor G, Choueiri TK, Hanske J, Sammon JD, et al. Racial Differences in the Surgical Care of Medicare Beneficiaries With Localized Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(1):85-93.
51. Moses KA, Paciorek AT, Penson DF, Carroll PR, Master VA. Impact of ethnicity on primary treatment choice and mortality in men with prostate cancer: data from CaPSURE. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1069-74.
52. Gordon B-BE, Basak R, Carpenter WR, Usinger D, Godley PA, Chen RC. Factors influencing prostate cancer treatment decisions for African American and white men. *Cancer* 2019;125(10):1693-700.
53. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003;107(5):797-803.
54. Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An Epidemiological Reappraisal of the Familial Aggregation of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2011;6(10):e27130.
55. Park JS, Koo KC, Chung BH, Lee KS. The association of family history of prostate cancer with the diagnosis of clinically significant prostate cancer in Korean population. *Investig Clin Urol* 2019;60(6):442-6.
56. Brandão A, Paulo P, Teixeira MR. Hereditary Predisposition to Prostate Cancer: From Genetics to Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2020;21(14):E5036.

8. Referencias

57. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int J Mol Sci* 2021;22(7):3753.
58. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y, et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014;46(10):1103-9.
59. Plaskon LA, Penson DF, Vaughan TL, Stanford JL. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(7):604-9.
60. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and Prostate Cancer Survival and Recurrence. *JAMA* 2011;305(24):2548-55.
61. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. *Med Sci (Basel)* [Internet] 2020 [citado 2020 dic 29];8(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7565452/>
62. Gunnell D, Oliver SE, Peters TJ, Donovan JL, Persad R, Maynard M, et al. Are diet-prostate cancer associations mediated by the IGF axis? A cross-sectional analysis of diet, IGF-1 and IGFBP-3 in healthy middle-aged men. *British Journal of Cancer* 2003;88(11):1682-6.
63. Gennigens C, Menetrier-Caux C, Droz JP. Insulin-Like Growth Factor (IGF) family and prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58(2):124-45.
64. Gunter JH, Sarkar PL, Lubik AA, Nelson CC. New Players for Advanced Prostate Cancer and the Rationalisation of Insulin-Sensitising Medication. *Int J Cell Biol* 2013;2013:e834684.

8. Referencias

65. Ma J, Li H, Giovannucci E, Mucci L, Qiu W, Nguyen PL, et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. *The Lancet Oncology* 2008;9(11):1039-47.
66. Wright ME, Chang S-C, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer* 2007;109(4):675-84.
67. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-38.
68. Porter MP, Stanford JL. Obesity and the risk of prostate cancer. *Prostate* 2005;62(4):316-21.
69. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacobs EJ, Chao A, Thun MJ. Body Mass Index, Height, and Prostate Cancer Mortality in Two Large Cohorts of Adult Men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(4):345-53.
70. Andersson S-O, Wolk A, Bergström R, Adami H-O, Engholm G, Englund A, et al. Body Size and Prostate Cancer: A 20-Year Follow-up Study Among 135006 Swedish Construction Workers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1997;89(5):385-9.
71. Harrison S, Tilling K, Turner EL, Martin RM, Lennon R, Lane JA, et al. Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen. *Cancer Causes Control* 2020;31(5):431-49.
72. Fujita K, Hayashi T, Matsushita M, Uemura M, Nonomura N. Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. *J Clin Med [Internet]* 2019 [citado 2020

8. Referencias

dic 30];8(2). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406330/>

73. Wallner LP, Morgenstern H, McGree ME, Jacobson DJ, Sauver JL, Jacobsen SJ, et al. The Effects of Body Mass Index on Changes in Prostate-Specific Antigen Levels and Prostate Volume over 15-years of Follow-up: Implications for Prostate Cancer Detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(3):501-8.

74. Grubb RL, Black A, Izmirlian G, Hickey TP, Pinsky PF, Mabie JE, et al. Serum Prostate-Specific Antigen Hemodilution Among Obese Men Undergoing Screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(3):748-51.

75. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-Related Plasma Hemodilution and PSA Concentration Among Men With Prostate Cancer. *JAMA* 2007;298(19):2275.

76. Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A, et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(5):755-63.

77. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(6):e6-15.

78. Burton AJ, Tilling KM, Holly JM, Hamdy FC, Rowlands M-AE, Donovan JL, et al. Metabolic imbalance and prostate cancer progression. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2010;1(4):248-71.

8. Referencias

79. Campi R, Brookman-May SD, Subiela Henriquez JD, Akdogan B, Brausi M, Klatter T, et al. Impact of Metabolic Diseases, Drugs, and Dietary Factors on Prostate Cancer Risk, Recurrence, and Survival: A Systematic Review by the European Association of Urology Section of Oncological Urology. *Eur Urol Focus* 2019;5(6):1029-57.
80. Dhindsa S.S., Irwig M.S., Wyne K. GONADOPENIA AND AGING IN MEN. *Endocr Pract* 2018;24(4):375-85.
81. Pierce BL. Why are diabetics at reduced risk for prostate cancer? A review of the epidemiologic evidence. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2012;30(5):735-43.
82. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76(5):1899-903.
83. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a Human Prostate Specific Antigen1. *The Journal of Urology* [Internet] 2017 [citado 2020 dic 28]; Disponible en: <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/j.juro.2016.10.100>
84. Stephan C, Rittenhouse H, Hu X, Cammann H, Jung K. Prostate-Specific Antigen (PSA) Screening and New Biomarkers for Prostate Cancer (PCa). *EJIFCC* 2014;25(1):55-78.
85. Sävsblom C, Malm J, Giwercman A, Nilsson J-A, Berglund G, Lilja H. Blood levels of free-PSA but not complex-PSA significantly correlates to prostate release of PSA in semen in young men, while blood levels of complex-PSA, but not free-PSA increase with age. *Prostate* 2005;65(1):66-72.

8. Referencias

86. Romero Otero J, Garcia Gomez B, Campos Juanatey F, Touijer KA. Prostate cancer biomarkers: An update. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2014;32(3):252-60.
87. Simardi LH, Tobias-Machado M, Kappaz GT, Taschner Goldenstein P, Potts JM, Wroclawski ER. Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: a prospective study. *Urology* 2004;64(6):1098-101.
88. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of Prostate Specific Antigen in Patients with Prostate Cancer. *The Journal of Urology* 1989;142(4):1011-7.
89. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer Update 2010. *CANCER J CLIN* 2010;60:70-98.
90. Miele ME. Percent free PSA as an additional measure in a prostate cancer screen. *Clin Lab Sci* 2001;14(2):102-7.
91. Vezyraki P, Vlachaki A, Baltogiannis D, Batistatou A, Tsampalas S, V Simos Y, et al. Impact of total PSA and percent free PSA in the differentiation of prostate disease: a retrospective comparative study implicating neoplastic and non-neoplastic entities. *J BUON* 2019;24(5):2107-13.
92. Rowe EWJ, Laniado ME, Walker MM, Anup P. Incidental acute prostatic inflammation is associated with a lower percentage of free prostate-specific antigen than other benign conditions of the prostate: a prospective screening study. *BJU Int* 2006;97(5):1039-42.
93. Javaeed A, Ghauri SK, Ibrahim A, Doheim MF. Prostate-specific antigen velocity in diagnosis and prognosis of prostate cancer - a systematic review. *Oncol Rev* 2020;14(1):449.

8. Referencias

94. Lee J, Yang SW, Jin L, Lee CL, Lee JY, Shin JH, et al. Is PSA density of the peripheral zone as a useful predictor for prostate cancer in patients with gray zone PSA levels? *BMC Cancer* 2021;21:472.
95. Shore ND, Pieczonka CM, Henderson RJ, Bailen JL, Saltzstein DR, Concepcion RS, et al. A comparison of prostate health index, total PSA, %free PSA, and proPSA in a contemporary US population—The MiCheck-01 prospective trial. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2020;38(8):683.e1-683.e10.
96. Gunelli R, Fragalà E, Fiori M. PCA3 in Prostate Cancer. *Methods Mol Biol* 2021;2292:105-13.
97. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68(1):139-46.
98. Schröder FH, van der Cruijssen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163(3):806-12.
99. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *The Journal of Urology* 1994;151(5):1283-90.
100. Mansourian AR, Ghaemi EO, Ahmadi AR, Marjani A, Moradi A, Saifi A. Age Related Prostate-Specific Antigen Reference Range among Men in South-East Caspian Sea. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2007;10(9):1496-500.

8. Referencias

101. Barocas DA, Grubb Robert, Black Amanda, Penson DF, Fowke JH, Andriole Gerald, et al. Association Between Race and Follow-Up Diagnostic Care After a Positive Prostate Cancer Screening Test in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer* 2013;119:2223-32.
102. Yang HJo, Doo SWhan, Yang WJae, Song YSeob. Which Obesity Index Best Correlates With Prostate Volume, Prostate-specific Antigen, and Lower Urinary Tract Symptoms? *Urology* 2012;80(1):187-90.
103. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, Emberton M, Pettaway C, Montorsi F, et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU International* 2012;109(8):1162-9.
104. Hamilton RJ, Goldberg KC, Platz EA, Freedland SJ. The Influence of Statin Medications on Prostate-specific Antigen Levels. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2008;100(21):1511-8.
105. Jayalath VH, Ireland Christopher, Fleshner NE, Hamilton RJ, Jenkins DJA. The Relationship Between Metformin and Serum Prostate-Specific Antigen Levels. *The Prostate* 2016;76(15):1445-53.
106. Wright JL, Lin DW, Stanford JL. The Effect of Demographic and Clinical Factors on the Relationship Between BMI and PSA Levels. *Prostate* 2011;71(15):1631-7.
107. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270(7):860-4.
108. Hosseini SY, Moharramzadeh M, Ghadian AR, Hooshyar H, Lashay AR, Safarinejad MR. Population-based screening for prostate cancer by

8. Referencias

measuring total serum prostate-specific antigen in Iran. *Int J Urol* 2007;14(5):406-11.

109. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, Roberts RO, Guess HA, Lieber MM. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *J Urol* 1999;161(4):1174-9.

110. Park DS, Hong JY, Hong YK, Lee SR, Hwang JH, Kang MH, et al. Correlation between serum prostate specific antigen level and prostate volume in a community-based cohort: large-scale screening of 35,223 Korean men. *Urology* 2013;82(6):1394-9.

111. Chung BH, Hong SJ, Cho JS, Seong DH. Relationship between serum prostate-specific antigen and prostate volume in Korean men with benign prostatic hyperplasia: a multicentre study. *BJU Int* 2006;97(4):742-6.

112. Rabah DM, Farhat KH, Al-Atawi MA, Arafa MA. Age-Specific Reference Ranges of Prostate-Specific Antigen among Saudi Men as a Representation of the Arab Population. *Med Princ Pract* 2019;28(3):242-6.

113. Casey RG, Hegarty PK, Conroy R, Rea D, Butler MR, Grainger R, et al. The Distribution of PSA Age-Specific Profiles in Healthy Irish Men between 20 and 70. *ISRN Oncol* 2012;2012:832109.

114. Kyle C, Ewing T, Wu X-C, Mercante D, Lifsey D, Meunier C, et al. Statewide analysis of serum prostate specific antigen levels in Louisiana men without prostate cancer. *J La State Med Soc* 2004;156(6):319-23.

115. Malati T, Kumari GR. Racial and ethnic variation of PSA in global population: Age specific reference intervals for serum prostate specific antigen in healthy South Indian males. *Indian J Clin Biochem* 2004;19(1):132-7.

8. Referencias

116. Choi YH, Cho SY, Cho IR. The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. *Korean J Urol* 2010;51(10):704-8.
117. Singer EA, Palapattu GS, van Wijngaarden E. Prostate-specific antigen levels in relation to consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen: results from the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer* 2008;113(8):2053-7.
118. Akduman B, Tandberg DJ, O'Donnell CI, Hughes A, Moyad MA, Crawford ED. Effect of Statins on Serum Prostate-specific Antigen Levels. *Urology* 2010;76(5):1048-51.
119. Chang SL, Harshman LC, Presti JC. Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3951-7.
120. Bretton PR. Prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening for prostate cancer: a community-based study. *South Med J* 1994;87(7):720-3.
121. Jones D, Friend C, Dreher A, Allgar V, Macleod U. The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: a systematic review. *BMC Fam Pract [Internet]* 2018 [citado 2021 ene 6];19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5985061/>
122. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine* 2018;16(2):149-54.

8. Referencias

123. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määttänen L, Auvinen A, et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2012;62(5):745-52.
124. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-9.
125. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017;123(4):592-9.
126. Eapen RS, Herlemann A, Washington SL, Cooperberg MR. Impact of the United States Preventive Services Task Force «D» recommendation on prostate cancer screening and staging. *Curr Opin Urol* 2017;27(3):205-9.
127. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clinical and Translational Oncology* 2017;19(7):799-825.
128. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe Chris, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319(9):883-95.
129. Hoffman RM. Screening for prostate cancer [Internet]. UpToDate2020 [citado 2020 dic 30]; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-prostate-cancer?search=cancer%20de%20prostata&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7#H34

8. Referencias

130. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319(18):1914-31.
131. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. *Lancet* 2014;384(9959):2027-35.
132. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD004720.
133. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *European Urology* 2019;76(1):43-51.
134. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa08100842009> [citado 2021 ago 26]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0810084>
135. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet* 2014;384(9959):2027-35.
136. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019;17(1):31.

8. Referencias

137. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic Review of Complications of Prostate Biopsy. *European Urology* 2013;64(6):876-92.
138. The Impact of Prostate Biopsy on Urinary Symptoms, Erectile Function, and Anxiety | SpringerLink [Internet]. [citado 2021 jul 21]; Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11934-012-0277-6>
139. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2010;183(3):963-8.
140. Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE. Serum prostate-specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ-confined prostate cancer. *Eur Urol* 1994;25(4):281-7.
141. Hara N, Koike H, Ogino S, Okuizumi M, Kawaguchi M. Application of serum PSA to identify acute bacterial prostatitis in patients with fever of unknown origin or symptoms of acute pyelonephritis. *Prostate* 2004;60(4):282-8.
142. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993;42(3):276-82.
143. Kropman RF, de Kieviet W, Pelger RC, Venema PL. The effect of orgasm on prostate-specific antigen. *World J Urol* 1994;12(6):313-5.
144. Fowler FJ, Barry MJ, Walker-Corkery B, Caubet J-F, Bates DW, Lee JM, et al. The Impact of a Suspicious Prostate Biopsy on Patients' Psychological, Socio-behavioral, and Medical Care Outcomes. *Journal of General Internal Medicine* 2006;21(7):715-21.

8. Referencias

145. Cabarkapa S, Perera M, McGrath S, Lawrentschuk N. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen: A guide to the guidelines. *Prostate International* 2016;4(4):125-9.
146. Adami H-O, Kalager M, Valdimarsdottir U, Bretthauer M, Ioannidis JPA. Time to abandon early detection cancer screening. *European journal of clinical investigation* 2018;e13062.
147. C J, Y P, Sf B, Rj B. «More men die with prostate cancer than because of it» - an old adage that still holds true in the 21st century. *Cancer Treat Res Commun* 2020;26:100225.
148. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977;20(5):680-8.
149. Takaso M, Hitosugi M, Nakagawa R, Mukaisho K, Moriguchi S, Koh M, et al. Forensic Autopsies can Determine Latent Prostate Cancer Prevalence. *J Forensic Sci* 2020;65(5):1557-62.
150. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015;137(7):1749-57.
151. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(13):981-90.
152. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(6):374-83.

8. Referencias

153. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RAM, Schröder FH, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(12):868-78.
154. Pashayan N, Duffy SW, Pharoah P, Greenberg D, Donovan J, Martin RM, et al. Mean sojourn time, overdiagnosis, and reduction in advanced stage prostate cancer due to screening with PSA: implications of sojourn time on screening. *Br J Cancer* 2009;100(7):1198-204.
155. Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in Management for Patients With Localized Prostate Cancer, 1990-2013. *JAMA* 2015;314(1):80-2.
156. Loeb S, Zhou Q, Siebert U, Rochau U, Jahn B, Mühlberger N, et al. Active Surveillance Versus Watchful Waiting for Localized Prostate Cancer: A Model to Inform Decisions. *Eur Urol* 2017;72(6):899-907.
157. Hatakeyama S, Yoneyama T, Tobisawa Y, Ohyama C. Recent progress and perspectives on prostate cancer biomarkers. *International journal of clinical oncology* 2017;22(2):214-21.
158. Ascunce Elizaga N. Cribado: para qué y cómo. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2015;38(1):5-7.
159. Shoag JE, Mittal Sameer, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *New England Journal of Medicine* 2016;374(18):1795-6.
160. Tsodikov Alex, Gulati Roman, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu Sheng, et al. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Annals of internal medicine* 2017;167(7):449-55.

8. Referencias

161. Alpert PF. New Evidence for the Benefit of Prostate-specific Antigen Screening: Data From 400,887 Kaiser Permanente Patients. *Urology* 2018;118:119-26.
162. Ilic Dragan, Djulbegovic Mia, Jung JHung, Hwang EChang, Zhou Qi, Cleves Anne, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2018;362:k3519.
163. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: A review of current evidence. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2014;311(11):1143-9.
164. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft Recommendation Statement on Screening for Prostate Cancer. *JAMA* 2017;317(19):1949.
165. American Urological Association - [Internet]. [citado 2019 ene 25]; Disponible en: [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-\(2013-reviewed-for-currency-2018\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-(2013-reviewed-for-currency-2018))
166. European Association of Urology [Internet]. [citado 2019 ene 25]; Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
167. Larrañaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sánchez MJ, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 3:iii83-89.
168. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan Richard, Montello MJ, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21(7):1383-9.

8. Referencias

169. Rothman KJ. Real world data. *Value Health* 2007;10(5):322-3.
170. Bray F, Ren J, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132:1133-45.
171. Tablas de Mortalidad proyectadas 2016-2065: Esperanza de Vida por edad y sexo [Internet]. INE [citado 2018 nov 20]; Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/p278/p04/e2/I0/&file=01002.px>
172. Kobayashi M, Mizuno T, Yuki H, Kambara T, Betsunoh H, Nukui A, et al. Association between serum prostate-specific antigen level and diabetes, obesity, hypertension, and the laboratory parameters related to glucose tolerance, hepatic function, and lipid profile: implications for modification of prostate-specific antigen threshold. *Int J Clin Oncol* 2020;25(3):472-8.
173. Al-Asadi J.N., Al-Naama L.M., Abdul-Kareem M.M., Mashkooor F.C. Serum level of prostate-specific antigen in diabetic patients in Basrah, Iraq. *Niger Postgrad Med J* 2017;24(4):240-4.
174. Waters KM, Henderson BE, Stram DO, Wan Peggy, Kolonel LN, Haiman CA. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *American journal of epidemiology* 2009;169(8):937-45.
175. Muller H, Raum E, Rothenbacher D, Stegmaier C, Brenner H. Association of Diabetes and Body Mass Index with Levels of Prostate-Specific Antigen: Implications for Correction of Prostate-Specific Antigen Cutoff Values? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2009;18(5):1350-6.

8. Referencias

176. Werny DM, Saraiya Mona, Gregg EW. Prostate-specific Antigen Values in Diabetic and Nondiabetic US Men, 2001–2002. *American Journal of Epidemiology* 2006;164(10):978-83.
177. Wallner LP, Morgenstern Hal, McGree ME, Jacobson DJ, St Sauver JL, Jacobsen SJ, et al. The effects of type 2 diabetes and hypertension on changes in serum prostate specific antigen levels: results from the Olmsted County study. *Urology* 2011;77(1):137-41.
178. Naito Mariko, Asai Yatami, Mori Atsuyoshi, Fukada Yuko, Kuwabara Mayumi, Katase Shiro, et al. Association of obesity and diabetes with serum prostate-specific antigen levels in Japanese males. *Nagoya journal of medical science* 2012;74(3-4):285-92.
179. Ainahi A, Barakat A, Wakrim L, Mohammadi H, ElMdaghri N, Ezzikouri S. Prostate-specific Antigen Levels in Moroccan Diabetic Males: A Cross-sectional Study. *Current Diabetes Reviews* 2018;14(3):286-90.
180. Fukui Michiaki, Tanaka Muhei, Kadono Mayuko, Imai Saeko, Hasegawa Goji, Yoshikawa Toshikazu, et al. Serum prostate-specific antigen levels in men with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2008;31(5):930-1.
181. Sun Ao, Liu Rui, Sun Guangshan. Serum prostate-specific antigen levels in men with prediabetes: A cross-sectional study. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2015;75(3):273-81.
182. Park JS, Lee KS, Ham WS, Chung BH, Koo KC. Impact of metformin on serum prostate-specific antigen levels. *Medicine* 2017;96(51):e9427.
183. Pini TM, Griffin MR, Roumie CL, Huizinga MMargaret, Fowke JH, Greevy Robert, et al. Use of thiazolidinediones does not affect prostate-specific antigen levels in men with diabetes. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for*

8. Referencias

Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2009;18(6):1937-8.

184. Ferguson J, Patel D, Atkinson E, Rigsby P, Burns C. Continued provision of WHO International Standards for total and free PSA: Content and commutability of replacement preparations. *Clinical Biochemistry* 2019;71:58-66.

185. Kittanakom S, Clark L, Roy C, Malinowski P, Bamford K, Lamers S, et al. Differences in total PSA results within and between manufacturers. *Clin Biochem* 2018;60:91-2.

186. Foj L, Filella X, Alcover J, Augé JM, Escudero JM, Molina R. Variability of assay methods for total and free PSA after WHO standardization. *Tumour Biol* 2014;35(3):1867-73.

187. Carobene A, Guerra E, Locatelli M, Cucchiara V, Briganti A, Aarsand AK, et al. Biological variation estimates for prostate specific antigen from the European Biological Variation Study; consequences for diagnosis and monitoring of prostate cancer. *Clin Chim Acta* 2018;486:185-91.

188. Litchfield MJ, Cumming RG, Smith DP, Naganathan V, Le Couteur DG, Waite LM, et al. Prostate-specific antigen levels in men aged 70 years and over: findings from the CHAMP study. *Med J Aust* 2012;196(6):395-8.

189. Chambers JC, Zhang W, Zabaneh D, Sehmi J, Jain P, McCarthy MI, et al. Common Genetic Variation Near Melatonin Receptor MTNR1B Contributes to Raised Plasma Glucose and Increased Risk of Type 2 Diabetes Among Indian Asians and European Caucasians. *Diabetes* 2009;58(11):2703-8.

8. Referencias

190. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. 1992. *Int J Epidemiol* 2013;42(5):1215-22.
191. Bosch JLHR, Tilling K, Bohnen AM, Bangma CH, Donovan JL. Establishing normal reference ranges for prostate volume change with age in the population-based Krimpen-study: prediction of future prostate volume in individual men. *Prostate* 2007;67(16):1816-24.
192. Gupta A, Gupta S, Pavuk M, Roehrborn CG. Anthropometric and metabolic factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of Air Force veterans. *Urology* 2006;68(6):1198-205.
193. Loeb S, Kettermann A, Carter HB, Ferrucci L, Metter EJ, Walsh PC. Prostate Volume Changes Over Time: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol* 2009;182(4):1458-62.
194. Tsukamoto T, Masumori N, Rahman M, Crane MM. Change in International Prostate Symptom Score, prostrate-specific antigen and prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia followed longitudinally. *Int J Urol* 2007;14(4):321-4; discussion 325.
195. Qu X, Huang Z, Meng X, Zhang X, Dong L, Zhao X. Prostate volume correlates with diabetes in elderly benign prostatic hyperplasia patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46(3):499-504.
196. Wu Y, Ding Y, Cao QF, Qian SB, Wang C, Duan HQ, et al. The relationship between glucose homeostasis status and prostate size in aging Chinese males with benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2020;38(11):2923-31.

8. Referencias

197. Musa E, El-Bashir JM, Sani-Bello F, Bakari AG. Clinical and biochemical correlates of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Pan Afr Med J* 2021;38:292.
198. Mattack N, Devi R, Kutum T, Patgiri D. The evaluation of serum levels of testosterone in type 2 diabetic men and its relation with lipid profile. *J Clin Diagn Res* 2015;9(1):BC04-07.
199. Balk SP, Ko Y-J, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-91.
200. Choi WS, Heo NJ, Paick J-S, Son H. Prostate-specific antigen lowering effect of metabolic syndrome is influenced by prostate volume. *Int J Urol* 2016;23(4):299-304.
201. Xia B-W, Zhao S-C, Chen Z-P, Chen C, Liu T-S, Yang F, et al. The association of pathogenic factors of metabolic syndrome on serum prostate-specific antigen levels: a pilot study. *BMC Urol* 2019;19(1):119.
202. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(3):226-34.
203. Zhao S, Xia M, Tang J, Yan Y. Actual lowering effect of metabolic syndrome on serum prostate-specific antigen levels is partly concealed by enlarged prostate: results from a large-scale population-based study. *BJU International* 2017;120(4):482-9.
204. Barnard RJ, Aronson WJ, Tymchuk CN, Ngo TH. Prostate cancer: another aspect of the insulin-resistance syndrome? *Obesity Reviews* 2002;3(4):303-8.
205. Neuhouser ML, Till C, Kristal A, Goodman P, Hoque A, Platz EA, et al. Finasteride modifies the relation between serum C-peptide and prostate

8. Referencias

cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(3):279-89.

206. Guo Z-L, Weng X-T, Chan F-L, Gong L-L, Xiang S-T, Gan S, et al. Serum C-peptide concentration and prostate cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet] 2018 [citado 2021 may 28];97(31). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6081093/>

207. Baradaran N, Ahmadi H, Salem S, Lotfi M, Jahani Y, Baradaran N, et al. The protective effect of diabetes mellitus against prostate cancer: Role of sex hormones. *The Prostate* 2009;69(16):1744-50.

208. Atalay HA, Akarsu M, Canat L, Ülker V, Alkan İ, Ozkuvanci U. Impact of poor glycemic control of type 2 diabetes mellitus on serum prostate-specific antigen concentrations in men. *Prostate Int* 2017;5(3):104-9.

209. Al-Asadi J, Al-Naama L, Abdul-Kareem M, Mashkoo F. Serum level of prostate-specific antigen in diabetic patients in Basrah, Iraq. *Nigerian Postgraduate Medical Journal* 2017;24(4):240.

210. Fowke JH, Matthews CM, Buchowski MS, Signorello LB, Chang SS, Cookson MS, et al. Association between prostate-specific antigen and leptin, adiponectin, HbA1c or C-peptide among African-American and Caucasian men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11(3):264-9.

211. Ohwaki K, Endo F, Muraishi O, Yano E. Relationship between changes in haemoglobin A1C and prostate-specific antigen in healthy men. *Eur J Cancer* 2011;47(2):262-6.

212. Teppala S, Shankar A. Association between serum IGF-1 and diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care* 2010;33(10):2257-9.

213. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003;35(11-12):694-704.

8. Referencias

214. 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.
215. Tsutsumi Y, Nomiyama T, Kawanami T, Hamaguchi Y, Terawaki Y, Tanaka T, et al. Combined Treatment with Exendin-4 and Metformin Attenuates Prostate Cancer Growth. *PLoS One* 2015;10(10):e0139709.
216. Avci CB, Harman E, Dodurga Y, Susluer SY, Gunduz C. Therapeutic potential of an anti-diabetic drug, metformin: alteration of miRNA expression in prostate cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(2):765-8.
217. Akinyeke T, Matsumura S, Wang X, Wu Y, Schalfner ED, Saxena A, et al. Metformin targets c-MYC oncogene to prevent prostate cancer. *Carcinogenesis* 2013;34(12):2823-32.
218. Yang J, Wei J, Wu Y, Wang Z, Guo Y, Lee P, et al. Metformin induces ER stress-dependent apoptosis through miR-708-5p/NNAT pathway in prostate cancer. *Oncogenesis* 2015;4(6):e158-e158.
219. Feng Z, Zhou X, Liu N, Wang J, Chen X, Xu X. Metformin use and prostate cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(12):e14955.
220. Wang Y, Liu X, Yan P, Tang J, Chen T, Sun Y, et al. Effect of metformin on the risk of prostate cancer in patients with type 2 diabetes by considering different confounding factors: a meta-analysis of observational studies. *European Journal of Cancer Prevention* 2020;29(1):42-52.
221. Beckmann K, Crawley D, Nordstrom T, Aly M, Olsson H, Lantz A, et al. Association Between Antidiabetic Medications and Prostate-Specific Antigen Levels and Biopsy Results. *JAMA Netw Open* 2019;2(11):e1914689.

8. Referencias

222. Han JH, Lee YT, Kwak KW, Ahn SH, Chang IH, Myung SC, et al. Relationship between insulin resistance, obesity and serum prostate-specific antigen levels in healthy men. *Asian J Androl* 2010;12(3):400-4.
223. Choi H-C, Park J-H, Cho B-L, Son K-Y, Yoo Y-J, Kwon H-T. The illusion of prostate-specific antigen decline in patients with metabolic syndrome and insulin resistance. *BJU Int* 2011;108(11):1756-61.
224. Harrison S, Tilling K, Turner EL, Lane JA, Simpkin A, Davis M, et al. Investigating the prostate specific antigen, body mass index and age relationship: is an age-BMI-adjusted PSA model clinically useful? *Cancer Causes Control* 2016;27(12):1465-74.
225. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190(2):419-26.
226. Landy R, Houghton LC, Berg CD, Grubb RL, Katki HA, Black A. Risk of prostate cancer death following a low prostate-specific antigen level in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2020;13(4):367-76.
227. Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative PSA-based prostate cancer screening strategies. *Ann Intern Med* 2013;158(3):145-53.
228. Singh R, Cahill D, Popert R, O'Brien TS. Repeating the measurement of prostate-specific antigen in symptomatic men can avoid unnecessary prostatic biopsy. *BJU International* 2003;92(9):932-5.
229. Grubb RL, Pinsky PF, Greenlee RT, Izmirlian G, Miller AB, Hickey TP, et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and

8. Referencias

Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU Int* 2008;102(11):1524-30.

230. Postma R, Schröder FH, Leenders GJLH van, Hoedemaeker RF, Vis AN, Roobol MJ, et al. Cancer Detection and Cancer Characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) – Section Rotterdam: A Comparison of Two Rounds of Screening. *European Urology* 2007;52(1):89-97.

231. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology* 2021;79(2):243-62.

232. Flahavan EM, Drummond FJ, Bennett K, Barron TI, Sharp L. Prostate specific antigen testing is associated with men's psychological and physical health and their healthcare utilisation in a nationally representative sample: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract* 2014;15(1):121.

233. Waters KM, Henderson BE, Stram DO, Wan P, Kolonel LN, Haiman CA. Association of Diabetes With Prostate Cancer Risk in the Multiethnic Cohort. *Am J Epidemiol* 2009;169(8):937-45.

234. Rat C, Schmeltz H, Rocher S, Nanin F, Gaultier A, Nguyen J-M. Factors Related to Prostate-Specific Antigen–Based Prostate Cancer Screening in Primary Care: Retrospective Cohort Study of 120,587 French Men Over the Age of 50 Years. *JMIR Public Health Surveill* 2018;4(4):e10352.

235. Rolison JJ, Hanoch Y, Miron-Shatz T. Smokers: At risk for prostate cancer but unlikely to screen. *Addictive Behaviors* 2012;37(6):736-8.

8. Referencias

236. Brookhart MA, Patrick AR, Dormuth C, Avorn J, Shrank W, Cadarette SM, et al. Adherence to lipid-lowering therapy and the use of preventive health services: an investigation of the healthy user effect. *Am J Epidemiol* 2007;166(3):348-54.
237. Fowke JH, Signorello LB, Underwood W, Ukoli FAM, Blot WJ. Obesity and prostate cancer screening among African-American and Caucasian men. *Prostate* 2006;66(13):1371-80.
238. Uso del antígeno prostático específico en atención primaria (PSA) [Internet]. [citado 2020 feb 17]; Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359316300831>
239. Akerman JP, Allard CB, Tajzler C, Kapoor A. Prostate cancer screening among family physicians in Ontario: An update on attitudes and current practice. *Can Urol Assoc J* 2018;12(2): E53-E58.
240. Rauscher GH, Johnson TP, Cho YI, Walk JA. Accuracy of self-reported cancer-screening histories: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(4):748-57.
241. Brenes Bermúdez FJ, Alcántara Montero A. ¿Detección precoz o cribado en la prevención del cáncer de próstata? [Early detection or screening in the prevention of prostate cancer?]. *Semergen* 2017;43(2):100-8.
242. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study. *European Urology* 2006;50(6):1306-15.

8. Referencias

243. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs FDR, Fourcade R, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpik study. *BJU Int* 2003;92(4):409-14.
244. Gravas (Chair) S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines: Management of Non-neurogenic Male LUTS [Internet]. Arnhem, The Netherlands: 2020 [citado 2020 jul 21]. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
245. Silberstein JL, Eastham JA. Lower Urinary Tract Symptoms, Benign Prostatic Hyperplasia, and Prostate Cancer: Seek and Ye Shall Find. *European Urology* 2013;63(6):1028-9.
246. Kopp R.P., Freedland S.J., Parsons J.K. Associations of benign prostatic hyperplasia with prostate cancer: The debate continues. *Eur Urol* 2011;60(4):699-700.
247. Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, Schröder FH, Castro R. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur Urol* 2009;55(4):864-73.
248. Tindall DJ, Rittmaster RS. The Rationale for Inhibiting 5 α -Reductase Isoenzymes in the Prevention and Treatment of Prostate Cancer. *J Urol* 2008;179(4):1235-42.
249. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61(4):2-7.
250. Daniels NA, Ewing SK, Zmuda JM, Wilt TJ, Bauer DC, Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Correlates and prevalence of prostatitis in a large community-based cohort of older men. *Urology* 2005;66(5):964-70.

8. Referencias

251. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol* 2011;60(1):106-17.
252. Zhang L, Wang Y, Qin Z, Gao X, Xing Q, Li R, et al. Correlation between Prostatitis, Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: A systematic review and Meta-analysis. *J Cancer* 2020;11(1):177-89.
253. Schenk JM, Kristal AR, Arnold KB, Tangen CM, Neuhauser ML, Lin DW, et al. Association of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol* 2011;173(12):1419-28.
254. Ørsted DD, Bojesen SE, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Association of Clinical Benign Prostate Hyperplasia with Prostate Cancer Incidence and Mortality Revisited: A Nationwide Cohort Study of 3 009 258 Men. *European Urology* 2011;60(4):691-8.
255. Freedland SJ, Isaacs WB, Platz EA, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, et al. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7546-54.
256. Weight CJ, Kim SP, Jacobson DJ, McGree ME, Boorjian SA, Thompson RH, et al. The Effect of Benign Lower Urinary Tract Symptoms on Subsequent Prostate Cancer Testing and Diagnosis. *Eur Urol* 2013;63(6):1021-7.
257. National Institute for Health and Care Excellence. Recommendations organised by symptom and findings of primary care investigations | Suspected cancer: recognition and referral | Guidance | NICE. [Internet]. [citado 2020 feb 19]; Disponible en:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/Recommendations-organised-by-symptom-and-findings-of-primary-care-investigations#urological-symptoms>

258. Just J, Osgun F, Knight C. Lower urinary tract symptoms and prostate cancer: is PSA testing in men with symptoms wise? *Br J Gen Pract* 2018;68(676):541-2.

259. Collin SM, Metcalfe C, Donovan J, Lane JA, Davis M, Neal D, et al. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screen-detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *BJU Int* 2008;102(10):1400-6.

260. Engel JC, Palsdottir T, Aly M, Egevad L, Grönberg H, Eklund M, et al. Lower urinary tract symptoms (LUTS) are not associated with an increased risk of prostate cancer in men 50–69 years with PSA ≥ 3 ng/ml. *Scandinavian Journal of Urology* 2020;54(1):1-6.

261. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TIL. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: The HUNT 2 Cohort, Norway. *International Journal of Cancer* 2008;123(8):1924-8.

262. Bhindi A, Bhindi B, Kulkarni GS, Hamilton RJ, Toi A, van der Kwast TH, et al. Modern-day prostate cancer is not meaningfully associated with lower urinary tract symptoms: Analysis of a propensity score-matched cohort. *Can Urol Assoc J* 2017;11(1-2):41-6.

263. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU International* 2009;104(3):352-60.

8. Referencias

264. Bernal-Soriano MC, Parker LA, López-Garrigos M, Hernández-Aguado I, Caballero-Romeu JP, Gómez-Pérez L, et al. Factors associated with false negative and false positive results of prostate-specific antigen (PSA) and the impact on patient health. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(40):e17451.





9. Anexos



9.1. Anexo 1

Artículo científico: “Untangling the association between Prostate-Specific Antigen and Diabetes: A systematic review and meta-analysis.”





Review

Mari Carmen Bernal-Soriano*, Blanca Lumbreras, Ildefonso Hernández-Aguado, María Pastor-Valero, Maite López-Garrigos and Lucy A. Parker

Untangling the association between prostate-specific antigen and diabetes: a systematic review and meta-analysis

<https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0145>

Received February 12, 2020; accepted May 23, 2020; published online July 20, 2020

Abstract

Objectives: Several studies have shown an inverse association between diabetes mellitus and prostate cancer (PCa). Some researchers suggest that this relationship is due to reduced PCa detection in diabetics due to lower prostate-specific antigen (PSA) levels compared to non-diabetics. Our objective is to analyze the impact of diabetes on PSA in asymptomatic men without known prostate pathology and without prior prostate intervention.

Methods: We searched Medline (via PubMed), Embase and Scopus. We included studies that reported the relationship between serum PSA levels and diabetes or diabetes treatment in asymptomatic adult men without known prostate pathology, and without prior prostate intervention. Pooled mean differences were compared between diabetics and non-diabetics.

Results: Of 2,392 screened abstracts, thirteen studies met the inclusion criteria and 8 (62%) reported appropriate measures that could be included in a meta-analysis. Eleven (85%) examined the influence of diabetes on PSA levels and 8 (62%) evaluated the influence of diabetes treatments on PSA levels. Overall diabetics had a significantly lower PSA level compared to non-diabetics (mean difference: -0.07 ng/mL; 95% CI $-0.10, -0.04$).

Conclusions: Diabetes and related factors (such as disease duration, severity and treatment) were significantly associated with lower PSA levels among asymptomatic men, yet differences were small and are unlikely to influence PCa detection in a screening setting.

Keywords: diabetes mellitus; prostate cancer screening; prostate-specific antigen.

Introduction

Prostate-specific antigen (PSA) testing, followed by biopsy when PSA level is over 3–4 ng/mL is a screening method accepted by both the American Urology Association (AUA) [1] and the European Association of Urology (EAU) [2]. The screened population should be well-informed patients in good health, with a life expectancy of at least 10–15 years. They should include high-risk groups such as Afro-Americans or men with a family history of prostate cancer [3]. The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) updated its recommendations in 2017, suggesting that after doctors have explained the benefits and risks of PSA screening to the patient, they should jointly take the decision of whether or not to carry out the test [4].

However, the PSA test presents several limitations lack of a universally accepted threshold value [5, 6]. Regarding validity, factors such as age, acute prostatitis, ejaculation, catheterization and certain comorbidities and medications influence PSA levels [7]. The relation of PSA, prostate cancer and diabetes deserves particular attention.

Several studies have evaluated the relationship between diabetes mellitus (DM) and PCa. A meta-analysis provided strong evidence supporting an inverse association between the two conditions [8]. There are several hypotheses underlying this inverse association. Some researchers have suggested that long-term diabetes could reduce the testosterone levels and others have indicated that this reduction is associated with cancer-related growth factors among diabetics [8]. Furthermore, diabetes-induced vascular damage in the

*Corresponding author: Mari Carmen Bernal-Soriano, Department of Public Health, University Miguel Hernández, Crta. Nacional, N-332, s/n, Sant Joan, 03550, Alicante, Spain; CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain, E-mail: maria.bernal@umh.es, Phone: +34 96 591 9516.

Blanca Lumbreras, Ildefonso Hernández-Aguado, María Pastor-Valero and Lucy A. Parker: Department of Public Health, University Miguel Hernández, Crta. Nacional, N-332, s/n, Sant Joan, Alicante, Spain; CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

Maite López-Garrigos: Clinical Laboratory Department, University Hospital of San Juan de Alicante, Alicante, Spain

prostate has been suggested to have protective effect by limiting tumor growth [9]. On the other hand, some researchers suggest the inverse relationship is due to reduced detection of PCa among diabetics due to lower PSA levels compared with non-diabetics, again attributed to lower levels of testosterone [10]. In this case, diabetics would be less likely to have a positive PSA result than non-diabetics and consequently, they would be less likely to have a biopsy and subsequent early diagnosis of PCa [9]. As a result, diabetics may be more likely to develop high-grade disease before diagnosis compared to non-diabetics.

The most commonly used PSA threshold (3–4 ng/mL) for determining the need of a biopsy does not consider differences between diabetics and non-diabetics. The available recommendations do not include different strategies to be adopted after a PSA result according to the presence of DM. Hence, if the usual threshold of PSA (3–4 ng/mL) is used for both diabetics and non-diabetics, smaller tumors could be missed in diabetics.

We hypothesize that the lower range of PSA values identified in diabetics compared to non-diabetics may justify a different cut-off point when considering a positive PSA result in this population. The aim of this systematic review and meta-analysis is to analyze the different PSA levels between diabetics and non-diabetics in asymptomatic men without known prostate pathology and without prior prostate intervention.

Methods

The review was registered on March 1, 2017 (PROSPERO 2017 CRD42017058661). Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017058661.

The review is reported in accordance with “The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement” [11].

Search strategy

In July 2018 (10 July 2018), we searched the Medline (via PubMed), Embase and Scopus using free text and MESH terms with no time limit. The search terms were as follows: “Diabetes”, “Diabetes Mellitus” [Mesh], “Prostate-Specific Antigen” [Mesh], “Prostate-Specific Antigen” and Medline search also contained the terms: “Obesity”, “Body Mass Index”, “Body Mass Index” [Mesh], “BMI”, “Obesity” [Mesh]. A second search was conducted in March 2020 to update the list of references using the same search strategy. We added a limit (publication date) in order to recover manuscripts published from July 2018 until December 2019.

Inclusion criteria

We defined the inclusion criteria based on a specific population (P), intervention (I), comparator (C) and outcome (O), as recommended by PRISMA. We included original research studies that reported the differences in serum PSA levels (O) between diabetics (P) and non-diabetics (C) and/or patients undergoing diabetes medication compared (P) to no treatment (C) in asymptomatic adult men (aged over 18 years) without prostate pathology, and without any prior prostate intervention (P). When the study included men who had been diagnosed with PCa or men with prostate symptoms, only results relating to undiagnosed or asymptomatic men were considered for this review. We selected publications in English, French or Spanish.

Systematic review process

Two independent researchers examined the titles and abstracts to preselect articles for full text review. We also carried out full text review in duplicate. Discrepancies were resolved by discussion and arbitration with a third researcher. The PRISMA flowchart illustrating the search and selection process is provided in Figure 1.

Data extraction

Two authors, using a data extraction form defined *a priori*, extracted data independently. We extracted the following data from each study: objective, study design, selection criteria (inclusion/exclusion criteria), population source and setting, age and race of the study population, sample size (n), other characteristics of the study population, follow-up (yes/no and time), exposure: BMI, diabetes (and treatments with drug doses), additional covariates, whether additional covariates were used to adjust and/or stratify PSA results, PSA value (mean) for each subgroup, laboratory technology used to determine PSA, main results of the study, study limitations, conclusion of the study, and any comments made by the authors regarding the implications of the results for screening/diagnosis. Disagreement was solved by discussion and arbitration with a third researcher.

Although all studies explored the association between PSA and diabetes, we further classified the studies into the following categories: (a) patients with diagnosis of diabetes; (b) patients undergoing treatment for diabetes, and (c) patients with some clinical factors related to diabetes (such as insulin resistance).

Quality assessment

We carried out a formal analysis of study quality and risk of bias using the relevant dimensions from existing risk of bias tools [12–14]. Specifically, we evaluated the likelihood of selection bias as described in the Quality Assessment Tool for Quantitative Studies [14], we explored the potential for bias in the ascertainment of the exposure as per the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses [12] and finally, in line with guidance from the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions [13], we identified that age and BMI would be important potential confounders in the context of the studies, and considered the relevant questions to assess baseline confounding. We deemed this strategy most appropriate for evaluating study quality because no single guideline covered the mix of designs and methodologies that were included, and the full guidelines included

numerous items that were not applicable to studies given their cross sectional design. Each quality item was assessed in duplicate and blinded. Disagreement was solved by discussion and arbitration with a third researcher.

Statistical analysis

In addition to a systematic review of all the articles included, we carried out a meta-analysis with all those studies that included PSA levels according to the presence or absence of diabetes. We used the summarized results that were published in each study rather than requesting the original data.

In studies that reported medians and ranges, we estimated the means and standard deviations [15, 16]. Furthermore, for one study that reported PSA results in diabetics with and without treatment, both subgroups were

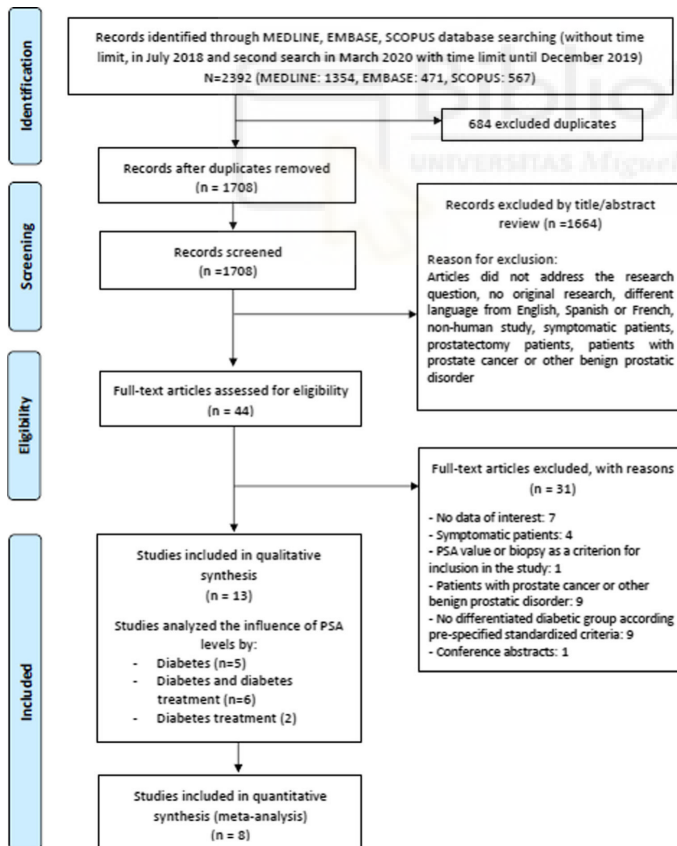


Figure 1: Flow diagram detailing the search and selection process.

combined to have a larger single sample according to the Cochrane Handbook [17].

Pooled mean differences were compared between diabetics and non-diabetics with adjustments for age or BMI whenever possible. A subgroup analysis compared participants <60 and ≥60 years. Heterogeneity among the studies was assessed by the Cochran Q and the I² statistic. If either the Q statistic value was <0.1 or I² was >50%, a random effects model of analysis was used. The within-study differences between exposed and unexposed groups were assessed as potential heterogeneity sources of results by using sensitivity and meta-regression analyses. The following covariables were considered: age (no differences, differences or not informed between a diabetic and non-diabetic group); less than 20% of subjects in the diabetic group; the design of the study (cohort, cross-sectional, case-control design) and study quality (strong, moderate, weak). p-values <0.05 were considered to be statistically significant. Publication bias was evaluated using the Begg method. We used Stata, version 15 (StataCorp LP; College Station, TX) to perform all analyses.

Results

Search results

A flow diagram of study selection is shown in Figure 1. Out of 2,392 studies evaluated, 13 were included in the systematic review, and 8 of them (62%) reported measures that could be included in a meta-analysis (such as mean of PSA values by subgroups of diabetics and non-diabetics) and three articles allowed an age-stratified analysis (participants <60 and ≥60 years). The characteristics of the included studies are summarized in Table 1 (see Supplementary Table S1 for additional details such as population source, inclusion and exclusion criteria). Studies were published between 2006 and 2019. Among all the studies included, 11 (85%) studies examined the influence of diabetes on PSA levels and 8 (62%) evaluated the influence of diabetes treatments on PSA levels.

Influence of diabetes on PSA levels

Out of the 11 studies included [18–28], 8 (73%) were cross-sectional; 2 (18%) were cohort studies and 1 (9%) used a case-control design. They included men aged at least 35 years old. Three studies found significant differences in

PSA levels between diabetics and non-diabetics in the crude analysis [19, 23, 27] and three studies that did not report the crude PSA levels, found significant differences in PSA levels between diabetics and non-diabetics after adjustment by confounding factors (age, BMI, race) [24, 26, 28]. Two studies that did not find significant differences in the crude analysis [18, 22], showed association of diabetes and PSA in the adjusted analysis. In summary, eight studies showed lower PSA levels among diabetes and two studies did not find differences (see Supplementary Table S2 for additional details).

There were particularities that are worth mentioning. One of the studies [19] showed a different pattern of association between PSA level and age among diabetics and non-diabetics. In non-diabetic populations, PSA level increased significantly with age (correlation $r=0.463$; $p<0.0001$), but in diabetics, it increased with age until age of 60 years and then it decreased, resulting in no significant association between serum PSA and age in this group (correlation $r=0.141$, $p=0.242$). Furthermore, PSA level in diabetics were significantly lower for higher BMI categories ($p=0.037$) [19].

Several studies obtained differences by adjusting [22–24, 26] or stratifying for age [18, 22, 25]. One of these studies [23] showed little effect on this association when BMI was also included in the model. In race-stratified analysis they observed significant differences in BMI- and age-adjusted PSA levels between diabetics and non-diabetics only in European Americans (0.62 vs. 1.28 ng/mL; $p=0.003$) and Latinos (0.99 vs. 1.27 ng/mL; $p=0.02$) but not in African Americans, Hawaiians and Japanese Americans.

In addition, in two studies, BMI did not confound the relationship between PSA and diabetics/non-diabetics [26, 28]. When stratified by age [18, 25], the studies showed the lowest mean PSA for the youngest age group in both diabetics or non-diabetics. In one of the studies [18], diabetics showed a statistically significant reduction in PSA levels compared to non-diabetics for the age interval from 50 to 59 years mean (sd) PSA 1.03 (1.09) ng/mL and 1.16 (0.74) ng/mL, respectively (p value: 0.0004). The other study [25] obtained statistically significant differences for each age range (PSA levels were lower in diabetics than in non-diabetics) except for the age range 40 to 49 years.

A Chinese study [21] showed significantly higher PSA values (as mean of square root transformation PSA) in prediabetic subjects (1.429 ng/mL, sd: 0.353) compared to normoglycaemic subjects (1.086 ng/mL, sd: 0.435) and type 2 diabetes (1.071 ng/mL, sd: 0.420) in age-matched analysis but showed no difference between

normoglycaemic and diabetic subjects. PSA level was significantly correlated with diabetes ($r=-0.203$, $p=0.006$; $b=-0.206$, $p=0.005$) and prediabetes ($r=0.400$, $p<0.001$; $b=0.392$, $p<0.001$), both statistical models included age, BMI, Blood pressure, fasting plasma glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, metabolic syndrome and T2DM or prediabetes, respectively [21]. In addition, a longitudinal study [28] presented results which suggest that Caucasian men with type 2 diabetes have smaller annual increases in serum PSA levels as they age than men without diabetes.

Only three studies explored the relationship between PSA and the duration of diabetes. Serum PSA level in diabetic patients was inversely influenced by duration of the disease [19, 26]. PSA levels were lowest in men diagnosed with diabetes more than 10 years previously [26]. However, another study did not find an association between PSA and the duration of diabetes [24].

Meta-analysis

The PSA levels in diabetics and non-diabetics from the 8 studies included in the meta-analysis [18–22, 24, 25, 27] are shown in Table 2. In diabetics, mean (sd) PSA was 1.10 (0.38) ng/mL and 1.17 (0.56) ng/mL in non-diabetics. There was significant heterogeneity in the included studies ($I^2=61.1\%$, $p=0.012$). This was accounted for using random-effects meta-analyses. Overall, our analysis of the eight included studies revealed significant differences in the PSA level in diabetics compared with non-diabetics (-0.07 ng/mL; 95% CI: -0.10 , -0.04 , Figure 2). In age-stratified analysis, significant differences in PSA levels between diabetics and non-diabetics were observed only for those aged 60 years and older (-0.18 ; 95% CI: -0.27 , -0.09) compared to those under 60 (-0.05 ; 95% CI: -0.12 , 0.01) (Figure 3).

Heterogeneity is considerably reduced when we exclude the article Al-Asadi et al. [19] ($I^2<50\%$) and Q statistic value was >0.10 (Table 3). In addition, the meta-regression showed significant influence in the association between diabetes and PSA according to the type of clinical population used for the study ($\beta=-0.14$, 95% IC: -0.24 , -0.04 ; $p=0.006$). Studies carried out within the setting of general health screening showed lower differences in mean PSA levels between diabetics and non-diabetics compared to other settings such as population cohort. However, the meta-regression showed no significant influence from study quality, the proportion of diabetics included in the study or significant differences in mean age or BMI between diabetics and non-diabetics. The Begg test suggested

that that there was no significant publication bias in our meta-analysis ($p=0.06$).

Influence of diabetes treatment on PSA levels

Out of the eight studies that assessed the effect of diabetes treatment on PSA levels, 5 (63%) showed significantly lower PSA levels in diabetic men taking diabetes medication than in those without treatment [20, 29] or compared to non-diabetic [24, 26, 27]. If the treatment included insulin, PSA levels were significantly lower than those taking only oral anti-diabetics [19]. However, other studies did not show significant differences [22, 26, 30] (see Supplementary Table S3 for additional details).

The studies included oral anti-diabetics such as metformin [20, 29], with reported PSA values 30% lower among metformin users [29]. A study included the treatment with thiazolidinedione without significant differences in PSA levels [30]. In addition, insulin treatment also showed lower PSA levels compared with those not treated with insulin [19], and even lower PSA levels compared to patients treated with oral anti-diabetics [24]. Duration of metformin use did not appear to influence PSA levels [20] but metformin dose dependency was inversely associated with PSA levels [29].

Quality assessment

The results of the quality assessment for the studies included in the meta-analysis are summarized in Table 2. The quality assessment of the complete set of 13 studies included in the systematic review can found in the Supplementary Table S4 and include more detail for each category assessed. Among these 11 studies that assessed the influence of diabetes on PSA level, 3 (27.3%) were considered to be of strong quality, 1 (9.1%) weak quality and the rest (6, 54.6%) showed moderate quality. Selection bias was considered as possible in 8 (72.7%), the methods used to ascertain information on the exposure (diabetes) were classed as unclear in 6 (54.6%) studies and one of the studies (9.1%) had not considered important confounding variables in the analysis.

Among the studies that assessed the effect of diabetes treatment on PSA levels 7 (87.5%) presented moderate quality and 1 (12.5%) strong quality. Selection bias was considered as possible in 6 (75.0%) studies, and the methods for ascertaining information about the exposure (diabetes treatment) was questionable in four studies (patient self-report).

Table 1: Characteristics of the studies evaluating the association between PSA levels and diabetes or diabetes treatment, that were included in the systematic review and meta-analysis.

| References | Country | Study design | n | Population source and setting | Exposure definition | Exposed participants, n (%) | Age, years | Race |
|---|---------------|-----------------|--------|---|---|---|--|---------------|
| 1. Studies evaluating PSA levels in patients diagnosed with diabetes and non-diabetics | | | | | | | | |
| Kobayashi et al. [27] | Japan | Cross-sectional | 14,486 | Utsunomiya Memorial Hospital. Men who visited the hospital for a routine health check-up | Diabetes: HbA _{1c} ≥ 6.5% and FBG ≥ 126 mg/dL or they were under diabetic medication HbA _{1c} (%): normal (<6.0%); High (6.0–6.9%) and very high (≥7.0%) | Diabetics: 1,403 (9.7) HbA _{1c} normal: 11,687 (80.7) HbA _{1c} high: 2,029 (14.0) HbA _{1c} very high: 770 (5.3) FBG normal: 11,200 (77.3) FBG high: 3,196 (22.1) FBG very high: 90 (0.6) | Median (QR): 52 (46–59) Predicted PSA values for men aged 52 years by HbA _{1c} and FBG | Asian |
| Ainahi et al. [18] | Morocco | Cross sectional | 1,348 | Randomly selected at Pasteur Institute of Morocco (January 2015–April 2016) | Diabetes: HbA _{1c} : 6.1% and FBG: 126 mg/dL FBG (mg/dL): normal (≤100), high (111–199) and very high (≥200) | Diabetics: 479 (35.5) HbA _{1c} and FBG: continuous parameter (correlations) | Mean (SD): non-diabetic: 62.3 (9.0) Diabetic: 64.2 (8.5) | North African |
| Al-Asadi et al. [19] | Basrah, Iraq | Case-control | 140 | Cases: diabetic attending Al-Sadr Teaching Hospital. Controls: healthy non-diabetic men attending a primary healthcare centre for screening | Diabetes: the presence of both FPG of ≥126 mg/dL and HbA _{1c} of ≥6.5% or a positive medical history. HbA _{1c} (%) (in diabetic patients) | Diabetics: 70 (50.0) HbA _{1c} <7%: 39 (55.7) HbA _{1c} ≥7%: 31 (44.3) | Mean: 55.6 ± 10.6 (not significant difference between cases and controls) | NR |
| Park et al. [20] | United States | Cross-sectional | 1,141 | The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (2007–2008) | Diabetes (no explicit definition) | Diabetics: 240 (21.0) | Mean (SD): 59.2 (12.1) | NR |

Table 1: (continued)

| References | Country | Study design | n | Population source and setting | Exposure definition | Exposed participants, n (%) | Age, years | Race |
|---------------------|-----------------------|--|-------|--|--|---|---|--|
| Sun et al. [21] | Republic of China | Cross-sectional | 432 | The physical examination Centre of Tianjin Union Medical Centre (May to July 2014) | According to the clinical practice recommendations by the American Diabetes Association (ADA): ng, PreDM and T2DM HbA _{1c} (%) and FBG (mmol/L) | NG: 158 (36.6) preDM: 204 (47.2) T2DM: 70 (16.2) | Mean (SD): NG: 64.3 (14.4) preDM: 69.7 (12.4) T2DM: 73.2 (10.8) | NR, likely Chinese |
| Naito et al. [22] | Japan (Shizuoka area) | Cross-sectional analysis in a cohort study | 2,172 | Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study (2005) | Diabetes: presence of both an HbA _{1c} \geq 6.1% and an FBG \geq 126 mg/dL, or a positive medical history HbA _{1c} (%): the NGSP equivalent value (HbA _{1c} (IDS)(%)+ 0.4%) FBG (mg/dL) | HbA _{1c} and FBG: continuous parameter Diabetics: 195 (9.0) | Mean (SD): 56.8 (6.1) Range: 35–69 | Asian |
| Waltner et al. [28] | United States | Longitudinal (cohort) (follow-up, median: 8.4 years) | 569 | The OCS of Urinary Symptoms and Health Status among Men (longitudinal study, 1990) | T2DM: men who reported a diagnosis of diabetes at baseline or who used diabetes medication prior to baseline. | Diabetics at baseline: 25 (4.4) | Age group, N (%): 40–49: 243 (42.7) 50–69: 254 (44.6) +70: 72 (12.7) | Caucasian |
| Waters et al. [23] | United States | Cohort study (follow-up: 8-year) | 2874 | Multi-ethnic Cohort (1993–1996) | Diabetes: self-reported on the baseline questionnaire We expect a small fraction (<10%) of the respondents to have type 1 diabetes | Diabetics: 344 (12.0) | Mean (SD): 59.9 (8.8) | African Americans: 1,253 (21.1%) European Americans: 1,510 (25.4%) Native Hawaiians: 248 (4.2%) Japanese Americans: 1,462 (24.6%) |

Table 1: (continued)

| References | Country | Study design | n | Population source and setting | Exposure definition | Exposed participants, n (%) | Age, years | Race |
|--------------------|---------------|-----------------------|-------|---|---|--|--------------|---|
| Müller et al. [24] | Germany | Cross-sectional | 778 | ESTHER cohort (July 2000–December 2002) | Diabetes: information from the general practitioner: existing or newly diagnosed during the health examination or if intake of diabetic medication. HbA _{1c} (%): measured using high performance liquid chromatography on the Variant II system (Bio-Rad): HbA _{1c} normal (<6.1%) HbA _{1c} high (6.1–6.9%) HbA _{1c} very high (≥7%) | Diabetics: 130 (16.7) HbA _{1c} : 771 (99.1) | Range: 50–74 | Latinos: 1,468 (24.7%) NR (it's assumed that they are Caucasian) |
| Fukui et al. [25] | Japan | Cross-sectional study | 1,517 | Healthy men underwent general health screening tests and in consecutive Japanese men with T2DM, recruited from outpatient clinics | T2DM (no explicit definition) HbA _{1c} (%) | T2DM: 224 (14.8) HbA _{1c} : continuous parameter (multiple regression analysis) Diabetics: 173 (13.2) | Range: 40–79 | Asian |
| Werny et al. [26] | United States | Cross-sectional | 1,308 | National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (2001–2002) | Diabetes: self-reported (n: 173) Undiagnosed diabetes if FPG≥126 mg/dL and not self-classified diabetes | Diabetics: 173 (13.2) | Mean: 51 | Mexican-American, non-Hispanic White, non-Hispanic Black, other |

2. Studies evaluating PSA levels according to diabetes treatment

| | | | | | | | | |
|----------------------|--------------|--------------|-----|--|--|--|---|----|
| Al-Asadi et al. [19] | Basrah, Iraq | Case-control | 140 | Cases: diabetic attending Al-Sadr Teaching Hospital Controls: healthy non-diabetic men who attended a primary healthcare centre for screening tests | Type of anti-diabetic treatment: self-reported | Oral anti-diabetic: 47 (76.1) Insulin + Oral: 23 (32.9) | Mean: 55.6 ± 10.6 (not significant difference between cases and controls) | NR |
|----------------------|--------------|--------------|-----|--|--|--|---|----|

Table 1: (continued)

| References | Country | Study design | n | Population source and setting | Exposure definition | Exposed participants, n (%) | Age, years | Race |
|----------------------|-----------------------|--|-------|---|---|--|---|---|
| Park et al. [20] | United States | Cross-sectional | 1,141 | The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (2007–2008) | Metformin: self-reported prescription medication information Metformin use and duration of use with the use standardized generic prescription drug codes | Metformin: 110 (45.8) | Mean (SD): 59.2 (12.1) | NR |
| Javalath et al. [29] | Canada | Cross-sectional | 326 | Internal database: individuals enrolled in five independent randomized nutritional studies for patients with T2DM at St. Michael's Hospital (2004–2013) | 1. metformin dose (at 500-mg/d increments) | Metformin: 290 (89) ≥2 oral anti-hyperglycemics 163 (50) Sulfonylureas: 129 (40) Thiazolidinediones: 68 (21) DPP-4 inhibitors: 36 (11) | Median (IQR): 58 (52–64) 85% ≥50 years | African: 11 (3%) European: 182 (56%) Far Eastern: 22 (7%) Indian/South Asian: 90 (28%) Other: 21 (6%) |
| Naito et al. [22] | Japan (Shizuoka area) | Cross-sectional analysis in a cohort study | 2,172 | Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study (2005) | 2. sulfonylurea and thiazolidinedione dose equivalents Treatment: self-administered questionnaire | Treatment Yes: 84 (43.1) No: 111 (56.9) | Mean (SD): 56.8 (6.1) Range: 35–69 | Asian |
| Müller et al. [24] | Germany | Cross-sectional | 778 | ESTHER cohort (July 2000–December 2002) | Current medication: information from the general practitioner; if intake of diabetic medication. | Diabetes medication No: 59 (45) Yes: 71 (55) Medication type: Insulin: 22 (31) Oral: 51 (72) | Range: 50–74 | NR (if it's assumed that they are Caucasian) |

Table 1: (continued)

| References | Country | Study design | n | Population source and setting | Exposure definition | Exposed participants, n (%) | Age, years | Race |
|-----------------------|---------------|----------------------------|--------|---|--|---|--|--|
| Pini et al. [30] | United States | Retrospective cohort study | 13,791 | Veterans with diabetes who received care in the Mid-South Veterans Integrated Service Network | Thiazolidinediones: daily TZD dose (mg/day). Cumulative TZD dose (TZDc) (milligrams) | Patients were prescribed a TZD: 2016 (14.6) | Mean (SD): 63.2 (8.9) | Black n (%): 1,605 (11.6) |
| Werny et al. [26] | United States | Cross-sectional | 1,308 | National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (2001–2002) | Use of diabetes medication: (no explicit definition) | Currently taking medication: 123 (71.5) Not medication: 49 (28.5) | Mean: 51 | Mexican-American, non-Hispanic White, non-Hispanic Hispanic Black, other Asian |
| Kobayashi et al. [27] | Japan | Cross-sectional | 14,487 | Utsunomiya Memorial Hospital. Men who visited the hospital for a routine health checkup | Use of diabetes medication: (no explicit definition) | Diabetics without medication: 369 (26.3) Diabetics with medication: 1,034 (73.7) | Predicted PSA values for men aged 52 years | |

NR, not reported; HbA_{1c}, haemoglobin A1c; FBG, fasting blood glucose; IQR, interquartile range; sd, standard deviation; ng, normoglycemia; PreDM, prediabetes; TZDM, type 2 diabetes mellitus; TZD, thiazolidinediones.

Table 2: Meta-analysis of mean PSA, Age and BMI levels among participants of 8 studies evaluating the association between PSA and diabetes.

| Study | References | Quality | Diabetics | | | | Non-diabetics | | | | Overall | | |
|---------------------------------|------------|-------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|----------------------------|-------------------------|---|
| | | | n (%) | PSA, ng/mL, mean (sd) | Age, years, mean (sd) | BMI, mean (sd) | n (%) | PSA, ng/mL, mean (sd) | Age, years, mean (sd) | BMI, mean (sd) | | | |
| Kobayashi et al. [27] | Strong | 1,403 (9.7) | 0.83 (0.54) | 58.00 (8.90) | 25.70 (3.49) | 13,083 (90.3) | 0.88 (0.53) | 52.33 (9.64) | 23.70 (2.89) | 14,486 | 52.33 (9.64) ^a | NA ^a | General health screening |
| Ainahi et al. [18] | Moderate | 479 (36) | 1.31 (0.04) | 64.25 (8.49) | NA | 869 (64) | 1.36 (0.03) | 62.33 (9.00) | NA | 1,348 | 63.01 (8.87) ^a | NA | General health screening |
| Park et al. [20] | Weak | 240 (21) | 1.68 (1.84) | 63.23 (10.52) | 31.06 (6.19) | 901 (79) | 1.90 (3.30) | 58.30 (12.30) | 28.30 (5.20) | 1,141 | 59.20 (12.10) ^a | 28.8 (5.5) ^b | Population cohort |
| Al-Asadi et al. [19] | Moderate | 70 (50) | 1.97 (1.05) | 55.20 (10.50) | 27.50 (3.30) | 70 (50) | 2.60 (1.22) | 55.90 (10.90) | 25.60 (3.50) | 140 | 55.60 (10.60) | 26.6 (3.5) ^b | Diabetics: Hospital Non-diabetics: primary healthcare |
| Sun et al. [21] | Moderate | 70 (31) | 1.15 (0.18) [†] | 73.24 (10.84) | 25.40 (3.27) | 158 (69) | 1.18 (0.19) [†] | 64.34 (14.38) | 24.40 (3.04) | 228 | 60.14 (15.98) ^a | 24.5 (3.2) ^b | General health screening |
| Naito et al. [22] | Strong | 195 (9) | 1.05 (0.70) [‡] | 58.30 (5.00) | 24.10 (3.10) | 1,977 (91) | 1.14 (0.89) [‡] | 56.70 (6.20) | 23.40 (2.70) | 2,172 | 56.80 (6.10) ^a | 23.5 (2.7) ^b | Population cohort |
| Müller et al. [24] | Moderate | 130 (17) | 1.18 (0.82) | 65.80 (9.20) | NA | 648 | 1.44 (1.19) | 64.40 (83) | 27.40 | 778 | NA | NA | Population cohort |
| Fukui et al. [25] | Moderate | 224 (15) | 0.95 (0.50) | 62.20 (9.00) | 23.00 (3.10) | 1,293 (85) | 1.04 (0.76) | 58.90 (8.40) | 23.30 (2.80) | 1,517 | 59.39 (8.57) ^a | 23.3 (2.8) ^b | General health screening |
| Weighted mean (sd) ^b | | | 1.10 (0.38) | | | | 1.17 (0.56) | | | | | | |

NA, not available; ^aAge-matched; ^bAdjusted for age and BMI; [†]Significant differences (p<0.05) between groups of diabetics and non-diabetics; [‡]PSA levels weighted mean by percent weights given to each study and standard deviation (sd).

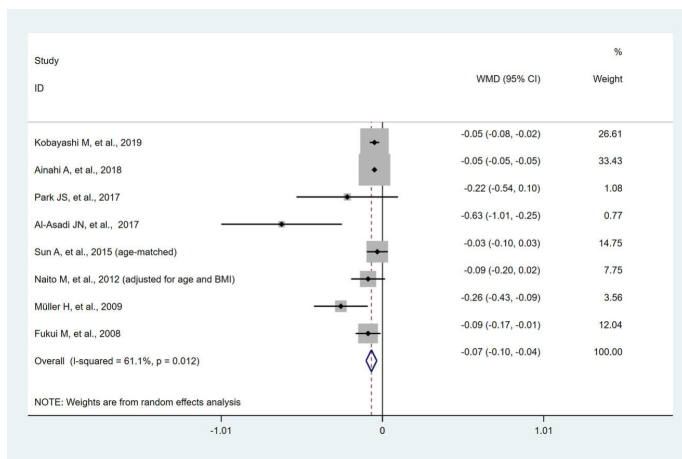


Figure 2: Forrest plot of eight studies analyzing the mean difference in PSA levels (ng/mL) between diabetic and non-diabetic men.

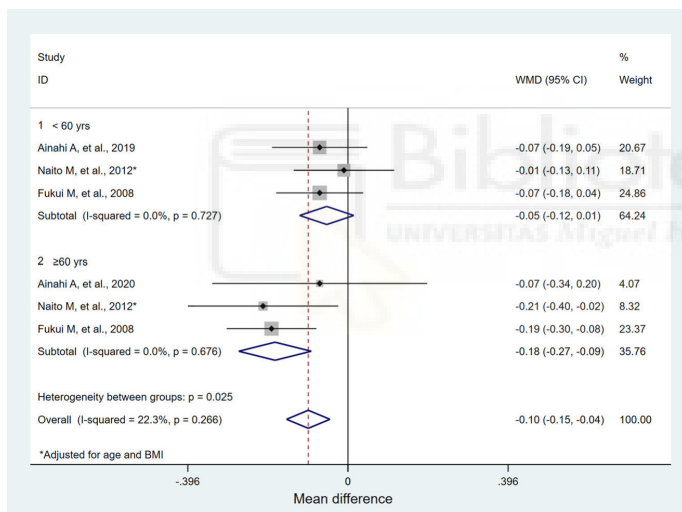


Figure 3: Forrest plot of three studies analyzing the age-stratified mean difference in PSA levels (ng/mL) between diabetic and non-diabetic men.

Table 3: Sensitivity analysis.

| Study omitted | Mean difference | 95% CI | Mean difference change, % | I ² , (%) | Homogeneity Chi-square (p) |
|-----------------|-----------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------------|
| Fukui (2008) | -0.050 | -0.054 -0.046 | -0.22 | 64.7 | 0.009 |
| Müller (2009) | -0.050 | -0.054 -0.046 | -0.24 | 50.1 | 0.061 |
| Naito (2012) | -0.050 | -0.054 -0.046 | -0.12 | 65.7 | 0.008 |
| Sun (2015) | -0.050 | -0.054 -0.046 | 0.14 | 66.1 | 0.007 |
| Al-Asadi (2017) | -0.050 | -0.054 -0.046 | -0.13 | 32.8 | 0.177 |
| Park (2017) | -0.050 | -0.054 -0.046 | -0.05 | 64.5 | 0.010 |
| Ainahi (2018) | -0.062 | -0.086 -0.037 | 22.30 | 65.1 | 0.009 |
| Kobay (2019) | -0.050 | -0.054 -0.046 | 0.01 | 66.7 | 0.006 |
| None | -0.050 | -0.054 -0.046 | 0 | 61.1 | 0.012 |

Bold values denote results without excluding any study from analysis and results that do not show significant heterogeneity.

Discussion

Most of the studies included showed significant differences in PSA levels between diabetics and non-diabetics when controlling by age [18, 22–28] and race [23]. However, there were contradictory results when controlling by BMI [19, 21, 22, 24, 26]. The meta-analysis results showed that diabetic patients had a significantly lower PSA level compared to non-diabetic patients. Nevertheless, the mean difference value obtained was low (-0.07 , 95% CI: -0.10 , -0.04), with values from -0.03 [21] to -0.63 [19] in the individual studies.

The level of PSA in the blood increases with age by about 3.2% per year [31]. It has been suggested that the sensitivity of the PSA test for detecting PCa could be improved by applying age-specific reference ranges. Therefore, it is an essential confounding factor to control for when we analyse the different PSA levels between diabetic and non-diabetic patients. In this review, PSA levels were found to decrease in diabetic patients in comparison with non-diabetic patients when controlling by age.

Our age-stratified analysis meta-analysis showed that the difference in PSA levels between diabetics and non-diabetics was only significant for those over 60. It is possible that differences in population characteristics may have contributed to this low absolute difference, especially if there were large differences in age. Although most of the individual studies showed a significant difference when controlling by age or BMI, we collected data from published articles and adjusted values for these parameters were only available for some of them. Race may influence in the relationship between PSA levels and diabetes [23]. For example, studies carried out in Asian population [21, 22, 25] characterized by low obesity prevalence, which is a possible confounding factor [32, 33], showed lower PSA levels in diabetics in comparison with diabetics.

Some studies have not included data on diabetes mellitus type [18, 20, 22–24, 26], severity [18, 20–23, 28] or duration [18, 20–23, 25, 28] which are essential factors to consider in the analysis. Some articles for instance, showed that serum PSA level in diabetic patients was inversely influenced by duration of the disease [19, 26]. This fact may be explained by the low level of IGF-1 in long-term diabetes [34] as insulin production drops [35] may further explain the low level of PSA in diabetic patients [19]. However, in contrast with previous studies [36], we found contradictory results in the association between HbA_{1c} and PSA levels [18, 19, 22, 24, 25, 27, 37, 38], perhaps due to the lack of other controlling data in these studies such as duration of the disease, BMI or total testosterone concentration.

Half of the studies showed significantly lower PSA levels in diabetic men taking either oral diabetes medication [20, 24, 26, 29] or insulin [19]. According to our results, patients with anti-diabetic medications particularly metformin [20] may have reduced serum total prostate-specific antigen [29]. These findings are in line with a recent publication [39] which found that the association between the use of metformin and a low risk of PCa, especially of localized disease in men with a long history of diabetes, may be explained by detection bias due to lower PSA levels in this group. However, they also indicated that it is difficult to distinguish the specific anti-diabetic drug effect from that of underlying diabetes. In our systematic review, patients with anti-diabetic treatment showed lower PSA levels than untreated diabetics [24, 26, 27].

In addition, diabetic men on insulin combined with oral treatment had lower serum PSA level than those on oral anti-diabetic medications alone [19]. Although unlike metformin use, insulin is not associated with a lower risk of PCa [39]. Use of insulin may be an approximate surrogate of diabetes severity [24] and an indicator of a later stage of diabetes that is characterised by a lower level of circulating insulin and insulin resistance and consequently low serum PSA concentration [28]. This is in agreement with the fact that serum PSA concentration significantly decreased with increasing quartile of insulin resistance [40, 41].

There are several possible explanations for PSA being lower in diabetic men than in those non-diabetic men, including greater obesity, more frequent use of medications to treat dyslipidemia, microvascular complications, which contribute to prostate ischemia, and lower serum androgen levels. In addition, since PSA is androgen regulated [42] such association may be partly explained by lower serum testosterone concentration among diabetic patients [43].

Although, previous studies that evaluated the relationship between PSA and diabetes status showed contradictory results, our results indicate that interpretation of PSA levels may need to change in accordance with diabetes status. However, the consideration is not a simple yes–no question. It appears that other factors such as the duration [19, 26] or control of the disease according to HbA_{1c} levels [19, 24, 37] or diabetes treatments [19, 24, 29] may influence PSA levels and not the fact of having a diabetes diagnosis. According to previous evidence, an age–BMI-adjusted PSA model is no more clinically useful for detecting prostate cancer than current National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines which advise using an age-specific cut-off [44]. The usefulness of establishing age- and diabetes-specific cut-offs should also be assessed.

A recently published systematic review [39] indicated that the potential inverse association between diagnosis of diabetes and PCa among the PSA-screened population seems to be restricted to total and low-grade/localized disease. Given that mean PSA values were significantly lower for men with diabetes, the reduced risk of low-moderate-grade but not of high-grade PCa among men with diabetes may suggest a potential detection bias.

The small differences observed in mean PSA values among diabetics and non-diabetics could have little practical value if we consider the potential for analytical variability in the studies observed. Although the majority of studies indicated that all samples from diabetic and non-diabetic patients were analysed with the same analyser, not all studies used the same analyser. A variability higher than 10% between different commercial assays has been associated with a significant impact on the clinical classification of patients, corresponding to an overall false recommendation rate of 2.5% including false-positive and false-negative results [45]. Furthermore, significant analytical variation has been observed using different reagents on the same analyser (ARCHITECT i2000) [46], and the potential for between-subject biological variation in PSA levels in healthy subjects is not clear [47]. That being said, differences in PSA levels between diabetics and non-diabetics were observed in all studies and only in three studies were they not statistically significant.

There are several limitations in our study. Firstly, our search was limited to research published in indexed journals. Moreover, the power of analysis examining the association between DM and PSA levels was limited by the reduced number of included studies, although most of them had a considerable sample size. In four studies [22, 24, 25, 27] the proportion of diabetics was less than 20% which could decrease the statistical power to analyze the impact of diabetes on PSA levels in these studies. In addition, we are unable to assess the association between PSA levels and type 1 or type 2 DM separately. Another limitation of the included studies is that they did not consider prostate volume as a potentially confounding factor. This could be relevant given that diabetes has been associated with larger prostate sizes [48]. In our quality analysis we noted some significant methodological deficits, especially in the studies that assessed the influence of diabetes treatment on PSA levels. Although it would be preferable to use a single tool for analyzing study quality, the included studies included a mix of designs and methodologies and we felt it was more appropriate to apply selected risk of bias questions from three different guidelines. Lastly, heterogeneity related to differences across studies in patient selection, adjustment for potential confounders, and information on DM duration could influence the results. These factors make interpreting the

results of the meta-analysis more challenging and the decision to carry out a formal meta-analysis was not straight forward. We carried out a sensitivity analysis and a meta-regression assess the impact of the heterogeneity. There was a significant difference in PSA levels between diabetics and non-diabetics independently of the inclusion or exclusion of the study responsible for heterogeneity.

Conclusions

Diabetic men showed lower PSA levels than non-diabetic men. Lower PSA levels in diabetics seem to be related with factors like diabetes duration, severity of the disease, or taking diabetes medication rather than the actual diagnosis of diabetes. The differences were very small and although they seem to be greater with increasing age, it is unlikely that using a diabetes specific cut-off will improve accuracy of PSA screening.

Research funding: This study was funded by the Institute of Health Carlos III (Ministry of Economy and Competitiveness, MINECO), and by the European Regional Development Fund (ERDF) “A Way to Make Europe” Grant No.: PI17/01883.

Author contributions: All authors have accepted responsibility for the entire content of this manuscript and approved its submission.

Competing interests: Authors state no conflict of interest.

References

1. American Urological Association. Available at: [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-\(2013-reviewed-for-currency-2018\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-(2013-reviewed-for-currency-2018)) [Accessed 25 Jan 2019].
2. European Association of Urology. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> [Accessed 25 Jan 2019].
3. 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* 2017;71:618–29.
4. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer. *JAMA*. 2018; 319:1901.
5. Shakir NA, George AK, Siddiqui MM, Rothwax JT, Rais-Bahrami S, Stamatakis L, et al. Identification of threshold prostate specific antigen levels to optimize the detection of clinically significant prostate cancer by magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided biopsy. *J Urol* 2014;192:1648.
6. Schröder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009;19:227–31.
7. Hatakeyama S, Yoneyama T, Tobisawa Y, Ohyama C. Recent progress and perspectives on prostate cancer biomarkers. *Int J Clin Oncol* 2017;22:214–21.

8. De Nunzio C, Tubaro A. Diabetes and prostate cancer—an open debate. *Nat Rev Urol* 2013;10:12–4.
9. Pierce BL. Why are diabetics at reduced risk for prostate cancer? A review of the epidemiologic evidence. *Urol Oncol Semin Orig Invest* 2012;30:735–43.
10. Dhindsa SS, Irwig MS, Wyne K. Gonadopenia and aging in men. *Endocr Pract* 2018;24:375–85.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
12. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses; 2011. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [Accessed 3 Jan 2019].
13. Sterne J, Higgins J, Reeves B, ACROBAT-NRSI on behalf of the development group for. A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0; 2014. Available at: <http://www.riskofbias.info> [Accessed 3 Jan 2019].
14. National Collaborating Centre for Methods and Tool. Quality assessment tool for quantitative studies. Hamilton, Canada; 2008. Available at: <https://www.nccmt.ca/knowledge-repositories/search/14> [Accessed 3 Jan 2019].
15. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res* 2018;27:1785–805.
16. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:135.
17. Higgins JP, Green S. Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Deeks J, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2008, pp. 151–83.
18. Ainahi A, Barakat A, Wakrim L, Mohammadi H, El-Mdaghri N, Ezzikouri S. Prostate-specific antigen levels in moroccan diabetic males: a cross-sectional study. *Curr Diabetes Rev* 2018;14:286–90.
19. Al-Asadi J, Al-Naama L, Abdul-Kareem M, Mashkoor F. Serum level of prostate-specific antigen in diabetic patients in Basrah, Iraq. *Niger Postgrad Med J* 2017;24:240.
20. Park JS, Lee KS, Ham WS, Chung BH, Koo KC. Impact of metformin on serum prostate-specific antigen levels. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e9427.
21. Sun A, Liu R, Sun G. Serum prostate-specific antigen levels in men with prediabetes: A cross-sectional study. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75:273–81.
22. Naito M, Asai Y, Mori A, Fukada Y, Kuwabara M, Katase S, et al. Association of obesity and diabetes with serum prostate-specific antigen levels in Japanese males. *Nagoya J Med Sci* 2012;74:285–92.
23. Waters KM, Henderson BE, Stram DO, Wan P, Kolonel LN, Haiman CA. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2009;169:937–45.
24. Muller H, Raum E, Rothenbacher D, Stegmaier C, Brenner H. Association of diabetes and body mass index with levels of prostate-specific antigen: implications for correction of prostate-specific antigen cutoff values? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1350–6.
25. Fukui M, Tanaka M, Kadono M, Imai S, Hasegawa G, Yoshikawa T, et al. Serum prostate-specific antigen levels in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:930–1.
26. Werny DM, Saraiya M, Gregg EW. Prostate-specific antigen values in diabetic and non-diabetic US men, 2001–2002. *Am J Epidemiol* 2006;164:978–83.
27. Kobayashi M, Mizuno T, Yuki H, Kambara T, Betsunoh H, Nukui A, et al. Association between serum prostate-specific antigen level and diabetes, obesity, hypertension, and the laboratory parameters related to glucose tolerance, hepatic function, and lipid profile: implications for modification of prostate-specific antigen threshold. *Int J Clin Oncol* 2020;25:472–8.
28. Wallner LP, Morgenstern H, McGree ME, Jacobson DJ, St Sauver JL, Jacobsen SJ, et al. The effects of type 2 diabetes and hypertension on changes in serum prostate specific antigen levels: results from the Olmsted County study. *Urology* 2011;77:137–41.
29. Jayalath VH, Ireland C, Fleshner NE, Hamilton RJ, Jenkins DJA. The relationship between metformin and serum prostate-specific antigen levels. *Prostate* 2016;76:1445–53.
30. Pini TM, Griffin MR, Roumie CL, Huizinga MM, Fowke JH, Greevy R, et al. Use of thiazolidinediones does not affect prostate-specific antigen levels in men with diabetes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1937–8.
31. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA J Am Med Assoc* 1993;270:860–4.
32. Yang HJ, Doo SW, Yang WJ, Song YS. Which obesity index best correlates with prostate volume, prostate-specific antigen, and lower urinary tract symptoms? *Urology* 2012;80:187–90.
33. Litchfield MJ, Cumming RG, Smith DP, Naganathan V, Le Couteur DG, Waite LM, et al. Prostate-specific antigen levels in men aged 70 years and over: findings from the CHAMP study. *Med J Aust* 2012;196:395–8.
34. Teppala S, Shankar A. Association between serum IGF-1 and diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care* 2010;330:2257–9.
35. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003;35:694–704.
36. Atalay HA, Akarsu M, Canat L, Ülker V, Alkan I, Ozkuvanci U. Impact of poor glycemic control of type 2 diabetes mellitus on serum prostate-specific antigen concentrations in men. *Prostate Int* 2017;5:104–9.
37. Fowke JH, Matthews CM, Buchowski MS, Signorello LB, Chang SS, Cookson MS, et al. Association between prostate-specific antigen and leptin, adiponectin, HbA_{1c} or C-peptide among African-American and Caucasian men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:264–9.
38. Ohwaki K, Endo F, Muraishi O, Yano E. Relationship between changes in haemoglobin A_{1c} and prostate-specific antigen in healthy men. *Eur J Cancer* 2011;47:262–6.
39. Campi R, Brookman-May SD, Subiela Henríquez JD, Akdoğan B, Brausi M, Klätte T, et al. Impact of metabolic diseases, drugs, and dietary factors on prostate cancer risk, recurrence, and survival: a systematic review by the European association of urology section of oncological urology. *Eur Urol Focus* 2019;5:1029–57.
40. Han JH, Lee YT, Kwak KW, Ahn SH, Chang IH, Myung SC, et al. Relationship between insulin resistance, obesity and serum

- prostate-specific antigen levels in healthy men. *Asian J Androl* 2010;12:400–4.
41. Choi H-C, Park J-H, Cho B-L, Son K-Y, Yoo Y-J, Kwon H-T. The illusion of prostate-specific antigen decline in patients with metabolic syndrome and insulin resistance. *BJU Int* 2011;108:1756–61.
 42. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21:383–91.
 43. Mattack N, Devi R, Kutum T, Patgiri D. The evaluation of serum levels of testosterone in type 2 diabetic men and its relation with lipid profile. *J Clin Diagnostic Res* 2015;9:BC04–7.
 44. Harrison S, Tilling K, Turner EL, Lane JA, Simpkin A, Davis M, et al. Investigating the prostate specific antigen, body mass index and age relationship: is an age-BMI-adjusted PSA model clinically useful? *Cancer Causes Control* 2016;27:1465–74.
 45. Foj L, Filella X, Alcover J, Augé JM, Escudero JM, Molina R. Variability of assay methods for total and free PSA after WHO standardization. *Tumor Biol* 2014;35:1867–73.
 46. Kittanakom S, Clark L, Roy C, Malinowski P, Bamford K, Lamers S, et al. Differences in total PSA results within and between manufacturers. *Clin Biochem* 2018;60:91–2.
 47. Carobene A, Guerra E, Locatelli M, Cucchiara V, Briganti A, Aarsand AK, et al. Biological variation estimates for prostate specific antigen from the European Biological Variation Study; consequences for diagnosis and monitoring of prostate cancer. *Clin Chim Acta* 2018;486:185–91.
 48. Mubenga LE, Hermans MP, Chimanuka D, Muhindo L, Cikomola J, Bahizire E, et al. Anthropometric and cardiometabolic correlates of prostate volume among diabetic and non-diabetic subjects in South-Kivu. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2019;13:350–5.

Supplementary Material: The online version of this article offers supplementary material <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0145>.



Supplementary table S1: Population source, inclusion and exclusion criteria and laboratory technology used in 13 that were included in the systematic review and metanalysis.

| Reference | Country | Study design | Population source and setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Laboratory technology for PSA |
|-------------------------------|-------------------|--|---|--|---|--|
| Kobayashi M, et al., 2019,(1) | Japan | Cross-sectional | Utsunomiya Memorial Hospital. Men who visited the hospital for a routine health checkup. | <ul style="list-style-type: none"> - Men aged 40–89 years old who visited the hospital for a routine health checkup. - Northern African male population resident. - ≥ 40 years old. - Those diagnosed with diabetes according to American Diabetes Association criteria. | <ul style="list-style-type: none"> - Men with a previous diagnosis of PCa - PCa detected by the following biopsy - A history of prostate surgery - A documented recent history or clinical symptoms of prostatitis. - A sign of acute urinary tract infection on urine analysis. | Not stated |
| Ainabi A, et al., 2018(2) | Morocco | Cross-sectional | Randomly selected at Pasteur Institute of Morocco in Casablanca | <ul style="list-style-type: none"> - The participants were chosen by a simple random sampling. | <ul style="list-style-type: none"> - The subjects with: <ul style="list-style-type: none"> - Chronic disease (except diabetes mellitus) - Known diseases affecting hormones (except hypogonadism) - History of medication or surgery for PCa or BPH - Serum PSA levels ≥ 4 ng/mL. | Abbott UK Laboratories |
| Al-Asadi JN, et al., 2017(3) | Basrah, Iraq | Case-control | Cases: diabetic attending Al-Sadr Teaching Hospital during the study period. Controls: healthy non-diabetic men who attended a primary healthcare centre for screening tests. | <ul style="list-style-type: none"> - The participants were chosen by a simple random sampling. | <ul style="list-style-type: none"> - Evident prostate disease (e.g., PCa, BPH and prostatitis) or LUTS. - Recent prostate manipulation (i.e., rectal examination within 1 week and prostate biopsy, surgery or cystoscopy within 1 month) - Serum PSA levels > 4 ng/mL. | Human Diagnostics Worldwide (HUMAN.de Germany). |
| Park JS, et al., 2017(4) | United States | Cross-sectional | The NHANES 2007 to 2008. | <ul style="list-style-type: none"> - Data from male participants ≥ 40 years old in the 2007 to 2008 cycle. | <ul style="list-style-type: none"> - Diagnosed with PCa or prostatitis. - Prostate manipulation (such as biopsy, surgery or cystoscopy) within 1 month. - Rectal examination within 1 week. | Hybritech method on Beckman Access (Fullerton, CA) |
| Sun A, et al., 2015(5) | Republic of China | Cross-sectional | The physical examination Center of Tianjin Union Medical Center from May to July 2014. | <ul style="list-style-type: none"> - Subjects over 50 years of age who measured serum PSA levels. | <ul style="list-style-type: none"> - Prostate disease (BPH, Prostatitis, PCa) - Serum PSA level > 4.0 ng/mL. | Abbott Architect (Abbott Laboratories, Ltd, IL, USA) |
| Naito M, et al., 2012(6) | Japan | Cross-sectional analysis in a cohort study | Males in the Shizuoka area who participated in the J-MICC Study (this study was launched in 2005 by ten research groups throughout Japan, who sought to examine gene-environment interactions in lifestyle-related diseases, especially cancers). | <ul style="list-style-type: none"> - Visitors males to the Seirei Preventive Health Care Center in Hamamatsu were enrolled from January 2006 to December 2007. | <ul style="list-style-type: none"> - Serum PSA level exceeded 4.0 ng/mL | Chemiluminescent enzyme immunoassay method (Abbott Japan, Tokyo, Japan). |
| Wallner LP, et al., 2011(7) | United States | Longitudinal (cohort) (Follow-up: median of 8.4 years) | The OCS of Urinary Symptoms and Health Status among Men is a longitudinal study of Caucasian men, residing in Olmsted County, MN. In 1990, a random sample of men 40-79 years old, as enumerated by the Rochester Epidemiology Project, was screened for inclusion. | <ul style="list-style-type: none"> - Men 40-79 years old with at least two serum PSA measurements, who belongs to the random sample of men. - Only serum PSA measurements obtained before PCa diagnosis, BPH medication use or prostate surgery/procedure. | <ul style="list-style-type: none"> - Men with a history of prostate or bladder surgery, urethral surgery or stricture, or medical or neurological conditions that affect normal urinary function. - Men with diabetes who suffered from end-organ damage. | Not stated |

| Reference | Country | Study design | Population source and setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Laboratory technology for PSA |
|-------------------------------|---------------|--|--|---|---|--|
| Waters KM, et al., 2009(8) | US | Cohort study (8-year follow-up period) | The Multiethnic Cohort. Between 1993 and 1996. Potential cohort members were identified primarily through Department of Motor Vehicles drivers' license files and additionally for African Americans, Health Care Financing Administration data files. | - Participants were between the ages of 45 and 75 years at the time of recruitment. | - Men with prevalent PCa at baseline, or with incident PCa during the follow-up period. - Men with missing body mass index data. * Aim: type 2 diabetes and PSA screening: - Men with incident PCa - Men under the age of 50 years. | Not stated |
| Müller H, et al., 2009(9) | Germany | Cross-sectional | ESTHER cohort (conducted in Saarland, Germany. Between July 2000 and December 2002, 9,953 men and women, ages 50 to 74 y, were recruited by their general practitioner during a general health examination offered biennially to people ages ≥ 35 y in Germany) | - Male with no prior history of cancer were randomly chosen from the baseline cohort | - Men with newly diagnosed PCa until the 2-y follow-up of the study (response rate at 2-y follow-up, 96%) | Roche Diagnostics, on a Modular E-Module of Roche Diagnostics. |
| Fukui M, et al., 2008(10) | Japan | Cross-sectional study | 1,293 healthy men who underwent general health screening tests and in 224 consecutive Japanese men with T2DM, recruited from outpatient clinics of Kyoto Prefectural University of Medicine | - Healthy men who underwent general health screening tests and consecutive Japanese men with T2DM - Aged between 40 and 79 years | - Evident prostate disease (e.g., PCa, BPH, and prostatitis) - Serum PSA level exceeded 4.0 ng/ml | Chemiluminescent immunometric assay |
| Wemy DM, et al., 2006(11) | USA | Cross-sectional | The 2001–2002 NHANES was weighted to provide a nationally representative sample of the noninstitutionalized, civilian US population. Participation rates for the NHANES interview and medical examination were 83.9% and 79.7%, respectively. | - All men aged ≥ 40 years who did not meet any of the PSA testing exclusion criteria | - Current prostatitis or diagnosis of PCa. (Inclusion and exclusion criteria of NHANES) | The Hybritech assay (Hybritech, Inc., San Diego, California) in the Beckman immunoassay system (Beckman Instruments, Inc., Fullerton, California). |
| Jayalath VH, et al., 2016(12) | Canada | Cross-sectional | An internal database of individuals who enrolled in five independent randomized nutritional studies for patients with type 2 diabetes between 2004 and 2013 at St. Michael's Hospital (SMH). | - Men who reported metformin use or nonuse and dose and had measured serum total PSA prior to starting an intervention. * Participants had T2DM for ≥ 6 months, were on a stable dose of oral antihyperglycemic medications for ≥ 3 months, and free of any significant cardiovascular, renal (serum creatinine >150 -mmol/L), or liver (serum alanine aminotransferase >3 x upper limit of normal) disease. | - History of PCa - Metformin dose $>2,550$ mg/d (maximum recommended dose) - PSA >10 ng/dL - History of 5-ARI - Androgen therapy * None of the men were receiving insulin therapy, or had a PSA <0.1 -ng/ml, or a history of prostate surgery. | Access Hybritech PSA assay |
| Pini TM, et al., 2009(13) | United States | Retrospective cohort study | Veterans with diabetes who received care in the Mid-South Veterans Integrated Service Network | - Male, aged ≥ 45 years, and had at least one PSA measurement. | - Prior history of PCa - Prostatectomy - PSA >10 ng/dL. | Serum measurements were obtained from VAMC laboratory files. |

PCa: Prostate cancer, BPH: Benign prostatic hyperplasia, NHANES: The National Health and Nutrition Examination Survey.

References:

1. Kobayashi M, Mizuno T, Yuki H, Kambara T, Betsunoh H, Nukui A, et al. Association between serum prostate-specific antigen level and diabetes, obesity, hypertension, and the laboratory parameters related to glucose tolerance, hepatic function, and lipid profile: implications for modification of prostate-specific antigen threshold. *Int J Clin Oncol.* 2020;25:472–8.
2. Ainahi A, Barakat A, Wakrim L, Mohammadi H, ElMdaghri N, Ezzikouri S. Prostate-specific Antigen Levels in Moroccan Diabetic Males: A Cross-sectional Study. *Curr Diabetes Rev.* 2018;14:286–90.
3. Al-Asadi J, Al-Naama L, Abdul-Kareem M, Mashkooor F. Serum level of prostate-specific antigen in diabetic patients in Basrah, Iraq. *Niger Postgrad Med J.* 2017;24:240.
4. Park JS, Lee KS, Ham WS, Chung BH, Koo KC. Impact of metformin on serum prostate-specific antigen levels. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e9427.
5. Sun A, Liu R, Sun G. Serum prostate-specific antigen levels in men with prediabetes: A cross-sectional study. *Scand J Clin Lab Inves.* 2015;75:273–81.
6. Naito M, Asai Y, Mori A, Fukada Y, Kuwabara M, Katase S, et al. Association of obesity and diabetes with serum prostate-specific antigen levels in Japanese males. *Nagoya J Med Sci.* 2012;74:285–92.
7. Wallner LP, Morgenstern H, McGree ME, Jacobson DJ, St Sauver JL, Jacobsen SJ, et al. The effects of type 2 diabetes and hypertension on changes in serum prostate specific antigen levels: results from the Olmsted County study. *Urology.* 2011;77:137–41.
8. Waters KM, Henderson BE, Stram DO, Wan P, Kolonel LN, Haiman CA. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169:937–45.
9. Muller H, Raum E, Rothenbacher D, Stegmaier C, Brenner H. Association of Diabetes and Body Mass Index with Levels of Prostate-Specific Antigen: Implications for Correction of Prostate-Specific Antigen Cutoff Values? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1350–6.
10. Fukui M, Tanaka M, Kadono M, Imai S, Hasegawa G, Yoshikawa T, et al. Serum prostate-specific antigen levels in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:930–1.
11. Werny DM, Saraiya M, Gregg EW. Prostate-specific Antigen Values in Diabetic and Nondiabetic US Men, 2001–2002. *Am J Epidemiol.* 2006;164:978–83.
12. Jayalath VH, Ireland C, Fleshner NE, Hamilton RJ, Jenkins DJA. The Relationship Between Metformin and Serum Prostate-Specific Antigen Levels. *Prostate.* 2016;76:1445–53.
13. Pini TM, Griffin MR, Roumie CL, Huizinga MM, Fowke JH, Greevy R, et al. Use of thiazolidinediones does not affect prostate-specific antigen levels in men with diabetes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1937–8.

Supplementary Table S2: Detailed characteristics of studies evaluating PSA levels in diabetics versus non-diabetics.

| Reference | Diabetes/PSA levels relationship (crude analysis) | Diabetes/PSA levels relationship (adjusted/stratified analysis) | Types of diabetes | Prostate volume | Duration of diabetes | Severity of diabetes | Other results: biomarkers of glyemic control/PSA levels | Limitations | Conclusions |
|------------------------------|---|---|--------------------|-----------------|---|---|--|---|--|
| Kobayashi M, et al., 2019(1) | Significant inverse difference | Diabetes remained as predictors of PSA level (coefficient: -0.0676 p-value=0.009) when incorporated into the multiple regression model together with age, BMI, FBG and ALT. | Not differentiated | Not considered | Not available | Not considered | Men with high (6.0–6.9%) and very high ($\geq 7.0\%$) HbA1c had significant decreases (-6.6% and -12.6% , respectively) in the predicted geometric mean PSA levels for men aged 52 years compared with those with normal HbA1c. | 1. PCa and BHP, which could bias PSA values, were not fully excluded by prostatic biopsy and measurement of prostatic volume, respectively. 2. They could not have precise data about diabetic condition including the type of diabetes (I or II), period of disease, and type of treatment (insulin or anti-diabetic pills) and its duration, which might also affect PSA values. | The PSA level was significantly influenced by BMI, presence of diabetes, FBG, HbA1c, and ALT levels after adjusting age. |
| Ainahi A, et al., 2018(2) | Not differences | PSA levels significantly lower in diabetics for males aged between 50 and 59 y. | Not differentiated | Not considered | Not considered | Not considered | No correlations between serum PSA level and HbA1c ($R^2=0.009$, $P=0.065$) and FBG ($R^2=0.0001$, $p=0.8537$) were observed in diabetic sample. | Lack of clinical data (BMI, obesity and medications). | PSA levels are age-dependent in diabetic and non-diabetic but the PSA levels are affected by diabetes status only in the group aged 50-59 years. |
| Al-Asadi JN, et al., 2017(3) | Significant inverse difference | Stratified analysis by BMI (<25 ; $25-29.9$ and ≥ 30) and insulin treatment showed significant inverse differences in diabetics. | Type 2 diabetes | Not available | Stratified analysis by duration (<5 y; $5-10$ y and >10 y) showed significant inverse differences. | Analysis by HbA1c level showed significant inverse differences. | HbA1c showed significant association with serum PSA level. PSA (ng/ml), mean (sd): HbA1c $<7\%$: 2.51 (0.99) HbA1c $\geq 7\%$: 1.30 (0.65) $p<0.001$ | 1. Small sample size. 2. Duration of treatment, dosage of medications and level of adherence to treatment were not examined. | Serum PSA level is significantly lower and less age dependent in T2DM patients than in non-diabetics. Therefore, DM should be considered in setting of PSA threshold when screening for PCa. |
| Park JS, et al., 2017(4) | Not differences | Not reported | Not differentiated | Not considered | Not considered | Not considered | Not considered | 1. The study endpoint was confined to serum PSA level, which is an imprecise proxy for PCa risk. 2. The association between metformin use and diagnosis of PCa was not evaluated. | They observed no difference in PSA levels between patients with and without diabetes |
| Naito M, et al., 2012(6) | Not differences | Not differences except for men ≥ 60 y. who presented significant inverse differences BMI- and age-adjusted as well as crude analysis. | Not considered | Not available | Not considered | Not considered (Mild cases of diabetes were likely to be included in the study population.) | There was no significant correlation between PSA and HbA1c ($r=-0.006$; $p=0.78$) or FBG ($r=-0.014$; $p=0.51$). In age-stratified analysis, no significant differences of HbA1c or FBS levels were found between 35–59 years and 60 years or more ($p=0.313$; $p=0.847$) in diabetics. | 1. Proportionally fewer subjects in the diabetes group. 2. Mild cases of diabetes were likely to be included. 3. There were no data on the treatment duration and diagnosis period of diabetes. 4. Men with underlying prostate disease could have been included in this study. | Diabetes was associated with a reduction of PSA levels in the elderly |

| Reference | Diabetes/PSA levels relationship (crude analysis) | Diabetes/PSA levels relationship (adjust/stratified analysis) | Types of diabetes | Prostate volume | Duration of diabetes | Severity of diabetes | Other results: biomarkers of glycemic control/PSA levels | Limitations | Conclusions |
|----------------------------|---|--|--------------------|-----------------|----------------------|--|---|---|-------------|
| Sun A, et al., 2015(5) | Not differences | - Not differences (age-matched) - Significantly higher in prediabetics compared to T2DM and normogluemics (age-matched) | Type 2 diabetes | Not considered | Not considered | Not considered | <p>Pearson's correlation analysis revealed that:</p> <ol style="list-style-type: none"> Age ($r=0.251$, $p=0.006$), FPG ($r=0.229$, $p=0.012$), HbA1c ($r=0.278$, $p=0.002$), TC ($r=0.196$, $p=0.032$), LDL ($r=0.246$, $p=0.007$) and predM ($r=0.400$, $p<0.001$) Age ($r=0.137$, $p=0.026$), FPG ($r=0.075$, $p=0.017$), HbA1c ($r=0.087$, $p=0.044$), TC ($r=0.136$, $p=0.038$), LDL ($r=0.161$, $p=0.031$), T2DM ($r=0.203$, $p=0.006$) were significantly correlated with PSA levels. <p>* Multiple linear regression: - Age, TC, predM and T2DM were independently and significantly correlated with PSA levels. - Both models showed no significant influence in the FPG in PSA levels and HbA1c not entered into the analysis model.</p> | <ol style="list-style-type: none"> Many differences of anthropometry and biochemical indexes among different racial and ethnic groups. A relatively small number of subjects. <p>Their results suggest predM was an independent determinant of high PSA levels and support that men with T2DM had decreased PSA levels.</p> | |
| Waters KM, et al., 2009(8) | Significant inverse difference | Significant inverse difference (Adjusted for BMI and age) | Not differentiated | Not considered | Not considered | Not considered | <p>Not considered</p> | <ol style="list-style-type: none"> T2DM status was based on self-report. The analysis does not account for incident cases of T2DM. Diabetes and PCa are both traditionally underdiagnosed diseases. Men who do not receive frequent medical care would be underdiagnosed and misclassified for both diseases. <p>They also confirmed results from previous studies, showing that PSA levels are decreased in diabetic men. Their findings that diabetic men are less likely to be screened for prostate cancer could not account for these results.</p> | |
| Fukui M, et al., 2008 (10) | Not differences | PSA levels were lower in diabetic men, except for men aged 40-49 y. | Type 2 diabetes | Not considered | Not considered | PSA levels did not differ according to the severity of diabetic nephropathy or retinopathy (data not shown). | <p>Multiple regression analysis demonstrated that HbA1c were not independent determinants of serum PSA levels.</p> | <ol style="list-style-type: none"> They could not measure serum androgen concentrations in healthy subjects. Only Japanese. <p>Serum PSA levels were lower in diabetic men compared with those in healthy men, which is in line with previous reports that patients with T2DM are at a decreased risk of PCa</p> | |

| Reference | Diabetes/PSA levels relationship (crude analysis) | Diabetes/PSA levels relationship (adjust/stratified analysis) | Types of diabetes | Prostate volume | Duration of diabetes | Severity of diabetes | Other results: biomarkers of glycemic control/PSA levels | Limitations | Conclusions |
|----------------------------|---|---|---|--|---|---|---|--|--|
| Waller LP, et al., 2011(7) | Not reported | After adjusting for age, men with diabetes at baseline experienced less of an annual increase in serum PSA levels than did men without diabetes (1.11 vs 3.68%; p=0.02) | Type 2 diabetes | Results did not change after adjustment for baseline prostate volume (data not shown). | They hypothesize that as the duration of diabetes increases, the action of insulin decreases, resulting in subsequent drops in serum PSA levels. | Not considered | Not considered | 1. The baseline measures of diabetes does not account for changes in these conditions during follow-up. 2. Age at diagnosis of diabetes was not queried of men. 3. Self-report of the metabolic conditions, but diabetes diagnosis was validated among self-reported cases in a larger cohort study of diabetes in Olmsted County from 1950 to 2000 with a high concordance. 3. The long follow-up period lends itself to problems associated with attrition. 4. Because this is a Caucasian sample of men, generalizing these findings to other racial groups may not be appropriate. | Their results suggest that Caucasian men with T2DM experience smaller increases in serum PSA levels as they age compared to men without diabetes. Additional research is needed to elucidate whether this difference results in a relatively lower incidence of PCa or less cancer detection among diabetic men. |
| Müller H, et al., 2009(9) | Not reported | Adjusted for age: Significant inverse difference Additionally, adjusted by BMI: Not differences | Not differentiated (only 2 participants reported diagnosis of diabetes below age 30y) | Not available | The PSA reduction was statistically significant in the group with a diabetes diagnosis in the last 5 years (~30%) compared to non-diabetics, but there was no difference for longer diabetes duration | Analysis by HbA1c level showed significant inverse differences. | Men with high HbA1c (6.1-6.9%) and very high HbA1c ($\geq 7\%$) showed a significant PSA reduction (-1.6% and -30% respectively) compared with those with a normal HbA1c. | 1. No confirmation by biopsy that the participants are free of PCa. 2. No control of BPH. 3. BMI cannot differentiate between peripheral and central fat. 4. Duration of diabetes is difficult to quantify parameter as T2DM may be undiagnosed in the population and known duration might be related to the degree of medical surveillance | The more severe forms of diabetes are associated with lower PSA levels and confirms the magnitude of reduction in PSA levels in diabetic men overall. The observed PSA reduction parallels reported risk reduction of PCa among diabetic men. |
| Werny DM, et al., 2006(11) | Significant inverse difference in self-reporting group Not differences between diagnosed and undiagnosed diabetic. | Significant inverse difference (Controlling for age: median age, 51 years) | Not differentiated. *Excluding the six persons who were diagnosed before age 30 y and were currently taking insulin did not significantly alter the results. | Not considered | The predicted PSA value was lowest in men who had been diagnosed with diabetes more than 10 years previously. | Not considered | Not considered | 1. Small number of men self-reporting with diabetes. 2. The number of participants with undiagnosed cancer was unknown. 3. Lack of clinical data. 4. Self-reported measures of diabetes status. | These results are consistent with the hypothesis that long-term diabetes is associated with a lower risk of PCa. The mechanism of this association may involve the regulation of PSA by androgens, although the authors are unable to confirm this assertion. |

PSA: Prostate specific antigen; BHP: benign prostatic hyperplasia; BMI: body mass index; HbA1C: Glycosylated haemoglobin; FBG: Fasting blood glucose; T2DM: type 2 diabetes mellitus; PCa: Prostate Cancer; TC: total cholesterol, LDL: low-density lipoprotein, predM: prediabetes.

References:

1. Kobayashi M, Mizuno T, Yuki H, Kambara T, Betsunoh H, Nukui A, et al. Association between serum prostate-specific antigen level and diabetes, obesity, hypertension, and the laboratory parameters related to glucose tolerance, hepatic function, and lipid profile: implications for modification of prostate-specific antigen threshold. *Int J Clin Oncol.* 2020;25:472–8.
2. Ainahi A, Barakat A, Wakrim L, Mohammadi H, ElMdaghri N, Ezzikouri S. Prostate-specific Antigen Levels in Moroccan Diabetic Males: A Cross-sectional Study. *Curr Diabetes Rev.* 2018;14:286–90.
3. Al-Asadi J, Al-Naama L, Abdul-Kareem M, Mashkoor F. Serum level of prostate-specific antigen in diabetic patients in Basrah, Iraq. *Niger Postgrad Med J.* 2017;24:240.
4. Park JS, Lee KS, Ham WS, Chung BH, Koo KC. Impact of metformin on serum prostate-specific antigen levels. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e9427.
5. Sun A, Liu R, Sun G. Serum prostate-specific antigen levels in men with prediabetes: A cross-sectional study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75:273–81.
6. Naito M, Asai Y, Mori A, Fukada Y, Kuwabara M, Katase S, et al. Association of obesity and diabetes with serum prostate-specific antigen levels in Japanese males. *Nagoya J Med Sci.* 2012;74:285–92.
7. Wallner LP, Morgenstern H, McGree ME, Jacobson DJ, St Sauver JL, Jacobsen SJ, et al. The effects of type 2 diabetes and hypertension on changes in serum prostate specific antigen levels: results from the Olmsted County study. *Urology.* 2011;77:137–41.
8. Waters KM, Henderson BE, Stram DO, Wan P, Kolonel LN, Haiman CA. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169:937–45.
9. Muller H, Raum E, Rothenbacher D, Stegmaier C, Brenner H. Association of Diabetes and Body Mass Index with Levels of Prostate-Specific Antigen: Implications for Correction of Prostate-Specific Antigen Cutoff Values? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1350–6.
10. Fukui M, Tanaka M, Kadono M, Imai S, Hasegawa G, Yoshikawa T, et al. Serum prostate-specific antigen levels in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:930–1.
11. Werny DM, Saraiya M, Gregg EW. Prostate-specific Antigen Values in Diabetic and Nondiabetic US Men, 2001–2002. *Am J Epidemiol.* 2006;164:978–83.

Supplementary table S3: Detailed characteristics of the studies evaluating PSA levels according to diabetes treatment.

| Reference | PSA value (ng/ml) | Diabetes treatment/PSA levels relationship (crude analysis) | Diabetes treatment/PSA levels relationship (adjust/stratified analysis) | Prostate volume | Duration of treatment | Dosage of medications | Limitations | Conclusions |
|-------------------------------|--|--|--|-----------------|--|---|--|--|
| Kobayashi M, et al., 2019,(1) | Predicted geometric mean PSA values for men aged 52 years: Nondiabetic: 1.05 All diabetics: 1.00 Diabetics without medication: 1.03 Diabetics with medication: 0.98 | Not available | The predicted geometric mean PSA level for men aged 52 years was lower (-11.9%; IC95%: -15.4, -8.4) in diabetic men than nondiabetic men and was lowest (-13.5%; IC95%: -17.5, -9.5) in men taking anti-diabetics. Diabetics without medication have predicted geometric mean PSA level lower (-7.00%; IC95%: -14.0, -0.9) than nondiabetic. | Not available | Not available | Not available | 1. PCa and benign prostatic hyperplasia, which could bias PSA values, were not fully excluded by prostatic biopsy and measurement of prostatic volume, respectively. 2. They could not have precise data about diabetic condition including the type of diabetes (I or II), period of disease, and type of treatment (insulin or anti-diabetic pills) and its duration, which might also affect PSA values. | Men taking anti-diabetics and men with very high HbA1c or FBS level had lower geometric mean PSA levels than nondiabetic men. On the other hand, diabetic men without medication and men with high HbA1c or FBS level showed statistically lower but subtle difference in geometric mean PSA values. These results suggest the strong association between more severe forms of diabetes and lower PSA levels. |
| Park JS, et al., 2017(2) | Mean (SD): Treatment: 1.3 (1.2) No treatment: 2.0 (2.2) (p=0.002) | Significant inverse difference | Not available | Not considered | Not differences (stratified by either 1 year or 5 years) | Not considered | The association between metformin use and PCa diagnosis was not assessed | A negative association between serum PSA levels and metformin use was observed in patients with diabetes. Duration of metformin use did not influence PSA levels. |
| Al-Asadi JN, et al., 2017(3) | Mean (SD): Oral anti-diabetic: 2.29 (1.01) Insulin + Oral: 1.32 (0.81) (p < 0.001) | Insulin treatment showed significant association with serum PSA level. | Not available | Not available | Not available | Not available | 1. The small sample size. 2. Level of adherence to treatment were not analysed because of lack of information. | Serum PSA level in diabetic patients was influenced by type of treatment and duration of the disease among others factors. |
| Jayalath VH, et al., 2016(4) | Mean PSA levels were 30% lower (95%CI: 47-13% [P=0.012]) among metformin users compared to nonusers. | Significant inverse difference | In multivariate analyses (model adjusted for age, ethnicity, BMI, duration of diabetes, serum LDL-C, glycated haemoglobin, NSAIDs, statins, and thiazide diuretics): -7.6% (95%CI: -13.1 to -1.8%; P=0.011) relative difference in PSA for every 500-mg/d increase in metformin dose up to a maximum dose of 2,550-mg/d | Not considered | Not considered | PSA levels of intermediate- and high-dose metformin users were 32% (95%CI: 51-13% [adjusted-P=0.044]) and 37% (95%CI: 50-14% [adjusted-P=0.018]) lower, respectively, compared to the low-dose group. | 1. Only included 3% African; limiting the external validity. 2. Unable to study the metformin dose-response at different PSA thresholds, as metformin dose range was insufficient and significantly differed between PSA subgroups | Metformin dose-dependently inversely associated with serum PSA, independent of other antihyperglycemic medications. |

| Reference | PSA value (ng/ml) | Diabetes treatment/PSA levels relationship (crude analysis) | Diabetes treatment/PSA levels relationship (adjust/stratified analysis) | Prostate volume | Duration of treatment | Dosage of medications | Limitations | Conclusions |
|---------------------------|--|---|--|-----------------|-----------------------|---|---|--|
| Naito M, et al., 2012(5) | Mean (Standard error): Treatment: 1.08 (0.08) No treatment: 1.09 (0.07) p=0.93 | Not differences p=0.93 | Not differences in age-stratified analysis | Not considered | Not available | Not considered | 1. There were no data on the treatment duration and diagnosis period of diabetes. 2. Men with underlying prostate disease could have been included. | There was no significant difference in PSA levels of diabetics according to diabetic treatment. The treatment duration and diagnosis period of diabetes may affect the findings, that a reduction of PSA levels in diabetics was found among elderly men. |
| Müller H, et al., 2009(6) | Not available | Not available | - Non-diabetic (reference group): 0.84 ng/ml Change in geometric mean (95%CI) [adjusted for age and BMI]: Treatment: - No: 6.1% (-15.4%; 33.0%) p= 0.610 - Yes: -28.7% (-42.1%; -12.1%) p= 0.002 Insulin: -39.5% (-57.7%; -13.6%) p= 0.006 Oral medication: -23.6% (-40.0%; -2.6%) p=0.030 | Not available | Not considered | Not considered | 1. PSA values might be biased by unknown PCa. 2. No control of BPH, which also might bias PSA values. 3. Cross-sectional study design | Men with diabetes medication, especially those using insulin had lower PSA levels than nondiabetic men, whereas diabetic men without medication tended to have similar PSA levels compared with nondiabetic men. These patterns, which persisted after control for BMI in addition to age. |
| Werny DM, et al., 2006(7) | Predicted geometric mean (ng/mL) for men aged 51 years: - Nondiabetic (reference group): 0.90 - Currently taking medication: 0.63 - Not taking medication: 0.92 % change (95% CI) compared to nondiabetic: - Currently taking medication: -29.4% (-41.7, -14.4) p=0.002 - Not taking medication: 2.7 (-22.6, 36.1) p=0.848 | Not available | Controlling for age, men with currently taking medication had a 29.4% lower geometric mean PSA level than men without diabetes. Results are expressed as geometric mean values of prostate-specific antigen for men 51 years of age. | Not considered | Not considered | Not considered | 1. Small number of diabetic men. 2. The number of participants with undiagnosed cancer was unknown. 3. Lack of clinical data. 4. Self-reported measures. | Diabetic men taking medication appeared to have lower PSA levels than diabetic men not taking medication, but our small sample size limited our statistical power to detect a difference. |
| Pini TM, et al., 2009(8) | Not available | Not available | No effect of cumulative TZD dose on change in PSA was detected (P = 0.26), in the fully adjusted model (for baseline age, BMI, race, site of clinical care and finasteride use) | Not considered | Not considered | They used daily TZD dose as mg/day and cumulative TZD dose in Milligrams. | They do not refer | Increased TZD exposure was not associated with a change in PSA, suggesting that TZD treatment for diabetes is unlikely to affect PCa detection. |

PSA: Prostate specific antigen; IQR: interquartile range, 95% CI: 95% Confidence Interval, BMI: Body mass index, PCa: prostate cancer, SD: standard deviation; PCa: prostate cancer, BMI: body mass index; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; TZD: thiazolidinediones

References:

1. Kobayashi M, Mizuno T, Yuki H, Kambara T, Betsunoh H, Nukui A, et al. Association between serum prostate-specific antigen level and diabetes, obesity, hypertension, and the laboratory parameters related to glucose tolerance, hepatic function, and lipid profile: implications for modification of prostate-specific antigen threshold. *Int J Clin Oncol.* 2020;25:472–8.

2. Park JS, Lee KS, Ham WS, Chung BH, Koo KC. Impact of metformin on serum prostate-specific antigen levels. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e9427.
3. Al-Asadi J, Al-Naama L, Abdul-Kareem M, Mashkoo F. Serum level of prostate-specific antigen in diabetic patients in Basrah, Iraq. *Niger Postgrad Med J*. 2017;24:240.
4. Jayalath VH, Ireland C, Fleshner NE, Hamilton RJ, Jenkins DJA. The Relationship Between Metformin and Serum Prostate-Specific Antigen Levels. *Prostate*. 2016;76:1445–53.
5. Naito M, Asai Y, Mori A, Fukada Y, Kuwabara M, Katase S, et al. Association of obesity and diabetes with serum prostate-specific antigen levels in Japanese males. *Nagoya J Med Sci*. 2012;74:285–92.
6. Muller H, Raum E, Rothenbacher D, Stegmaier C, Brenner H. Association of Diabetes and Body Mass Index with Levels of Prostate-Specific Antigen: Implications for Correction of Prostate-Specific Antigen Cutoff Values? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1350–6.
7. Werny DM, Saraiya M, Gregg EW. Prostate-specific Antigen Values in Diabetic and Nondiabetic US Men, 2001–2002. *Am J Epidemiol*. 2006;164:978–83.
8. Pini TM, Griffin MR, Rourmie CL, Huizinga MM, Fowke JH, Greevy R, et al. Use of thiazolidinediones does not affect prostate-specific antigen levels in men with diabetes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1937–8.



Supplementary table S4: Quality assessment of the 13 studies evaluating PSA and diabetes included in the systematic review.

| Reference | Selection bias | | | Likelihood of selection bias | Ascertainment bias | Confounding bias | Weak ratings | Moderates ratings | Global ratings |
|--|---|--|---|------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|-------------------|----------------|
| | Are the study participants representative of the target population? | Were an adequate proportion of the subjects who met the inclusion criteria included? | Were potential confounding and/or effect modifier variables considered in the analysis? | | | | | | |
| Studies evaluating PSA levels according to clinical factors related to diabetes | | | | | | | | | |
| Kobayashi M, 2019 | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 1. Unlikely (Strong) | 1. Yes (Strong)* | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 0 | 0 | Strong |
| Ainahi A et al., 2017 | 1. Yes (Strong) | 2. Unclear (Moderate) | 1. Unlikely (Strong) | 1. Yes (Strong)* | 2. Unclear (Moderate) | 2. Unclear (Moderate) | 0 | 2 | Moderate |
| Park JS, et al., 2017 | 1. Yes (Strong) | 2. Unclear (Moderate) | 2. Potential bias (Moderate) | 2. Unclear (Moderate)* | 3. No (Weak) | 3. No (Weak) | 1 | 3 | Weak |
| Al-Asadi JN, et al., 2017 | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 2. Potential bias (Moderate) | 2. Unclear (Moderate)* | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 0 | 2 | Moderate |
| Sun A, et al., 2015 | 2. Unclear (Moderate) | 2. Unclear (Moderate) | 2. Potential bias (Moderate) | 1. Yes (Strong)* | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 0 | 3 | Moderate |
| Naito M, et al., 2012 | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 2. Potential bias (Moderate) | 1. Yes (Strong)* | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 0 | 1 | Strong |
| Wallner LP, et al., 2011 | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 2. Potential bias (Moderate) | 2. Unclear (Moderate)* | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 0 | 2 | Moderate |
| Müller H, et al., 2009 | 2. Unclear (Moderate) | 1. Yes (Strong) | 2. Potential bias (Moderate) | 1. Yes (Strong)* | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 0 | 2 | Moderate |
| Waters KM, et al., 2009 | 2. Unclear (Moderate) | 1. Yes (Strong) | 2. Potential bias (Moderate) | 2. Unclear (Moderate)* | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 0 | 3 | Moderate |
| Wemy DM, et al., 2006 | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 1. Unlikely (Strong) | 2. Unclear (Moderate)* | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 0 | 1 | Strong |
| Fukui M, et al., 2008 | 1. Yes (Strong) | 2. Unclear (Moderate) | 2. Potential bias (Moderate) | 2. Unclear (Moderate)* | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 0 | 3 | Moderate |

| Reference | Selection bias | | | Likelihood of selection bias | Ascertainment bias | Confounding bias | Weak ratings | Moderates ratings | Global ratings |
|--|---|--|--|------------------------------|--------------------|------------------|--------------|-------------------|----------------|
| | Are the study participants representative of the target population? | Were an adequate proportion of the subjects who met the inclusion criteria included? | Were an adequate proportion of the subjects who met the inclusion criteria included? | | | | | | |
| Studies evaluating PSA levels according to diabetes treatment | | | | | | | | | |
| Kobayashi M, 2019 | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 1. Unlikely (Strong) | 2. Unclear (Moderate)** | 1. Yes (Strong) | 0 | 1 | Strong | |
| Park JS, et al., 2017 | 1. Yes (Strong) | 2. Unclear (Moderate) | 2. Potential bias (Moderate) | 2. Unclear (Moderate)** | 3. No (Weak) | 1 | 3 | Moderate | |
| Al-Asadi JN, et al., 2017 | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 2. Potential bias (Moderate) | 3. No (Weak)** | 1. Yes (Strong) | 1 | 1 | Moderate | |
| Jayalath VH, et al., 2016 | 2. Unclear (Moderate) | 2. Unclear (Moderate) | 2. Potential bias (Moderate) | 3. No (Weak)** | 1. Yes (Strong) | 1 | 3 | Moderate | |
| Naito M, et al., 2012 | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 2. Potential bias (Moderate) | 3. No (Weak)** | 1. Yes (Strong) | 1 | 1 | Moderate | |
| Müller H, et al., 2009 | 2. Unclear (Moderate) | 1. Yes (Strong) | 2. Potential bias (Moderate) | 1. Yes (Strong)** | 1. Yes (Strong) | 0 | 2 | Moderate | |
| Wemy DM, et al., 2006 | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 1. Unlikely (Strong) | 3. No (Weak)** | 1. Yes (Strong) | 1 | 0 | Moderate | |
| Pini TM et al, 2009 | 1. Yes (Strong) | 3. No (Weak) | 2. Potential bias (Moderate) | 1. Yes (Strong) | 1. Yes (Strong) | 1 | 1 | Moderate | |

*Exposure: diabetes diagnosis, **Exposure: diabetes treatment

Global rating definition:

Strong: no weak ratings and/or 1 moderate rating.

Moderate: 1 weak rating and/or ≤ 3 moderate ratings.

Weak: ≥ 2 weak ratings and/or > 3 moderate ratings.



9.2 Anexo 2

Artículo científico: Do the Prostate-Specific Antigen (PSA) Tests That Are Ordered in Clinical Practice Adhere to the Pertinent Guidelines?







Article

Do the Prostate-Specific Antigen (PSA) Tests That Are Ordered in Clinical Practice Adhere to the Pertinent Guidelines?

Mari Carmen Bernal-Soriano ^{1,2,*}, Lucy Anne Parker ^{1,2}, Maite López-Garrigós ^{2,3},
Ildefonso Hernández-Aguado ^{1,2}, Luis Gómez-Pérez ^{4,5}, Juan-Pablo Caballero-Romeu ^{6,7},
María Pastor-Valero ^{1,2}, Nuria García ⁶, Rocío Alfayate-Guerra ⁸ and Blanca Lumbreras ^{1,2}

- ¹ Department of Public Health, University Miguel Hernández de Elche, 03550 Alicante, Spain; lparker@umh.es (L.A.P.); ihernandez@umh.es (I.H.-A.); mpastor@umh.es (M.P.-V.); blumbreras@umh.es (B.L.)
 - ² CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), 28029 Madrid, Spain; lopez_marter@gva.es
 - ³ Clinical Laboratory Department, University Hospital of San Juan de Alicante, Sant Joan d'Alacant, 03550 Alicante, Spain
 - ⁴ Urology Department, University Hospital of San Juan de Alicante, 03550 Alicante, Spain; l.gomez@umh.es
 - ⁵ Pathology and Surgery Department, Miguel Hernández University of Elche, 03550 Alicante, Spain
 - ⁶ Department of Urology, University General Hospital of Alicante, 03010 Alicante, Spain; caballero_jua@gva.es (J.-P.C.-R.); ngkarb@gmail.com (N.G.)
 - ⁷ Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), 03010 Alicante, Spain
 - ⁸ Clinical Laboratory Department, University General Hospital of Alicante, 03010 Alicante, Spain; alfayate_roc@gva.es
- * Correspondence: maria.bernal@umh.es; Tel.: +34-9659-195-07



Citation: Bernal-Soriano, M.C.; Parker, L.A.; López-Garrigós, M.; Hernández-Aguado, I.; Gómez-Pérez, L.; Caballero-Romeu, J.-P.; Pastor-Valero, M.; García, N.; Alfayate-Guerra, R.; Lumbreras, B. Do the Prostate-Specific Antigen (PSA) Tests That Are Ordered in Clinical Practice Adhere to the Pertinent Guidelines?. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2650. <https://doi.org/10.3390/jcm10122650>

Academic Editor: Emilio Sacco

Received: 23 May 2021
Accepted: 13 June 2021
Published: 16 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Scientific societies have provided guidelines to reduce PSA-specific harms. We studied the potential non-compliance of PSA testing with current guidelines in general practice. A cross-sectional study of a random sample of 1291 patients with a PSA test was performed between January and April 2018 in primary health care. Patients with a previous prostate cancer diagnosis or those who were being followed-up for previous high PSA values were excluded. Two independent researchers classified whether each test was potentially non-compliant with recommendations. We estimated frequencies of potentially non-compliant PSA determinations and calculated prevalence ratios (PR) to assess their relationship with possible explanatory variables. A total of 66% (95% CI: 62–69%) of PSA requests in asymptomatic patients were potentially non-compliant with the current guideline. This was associated with having a previous diagnosis of neoplasm (PR adjusted by age and life expectancy: 1.18; 95% CI: 1.02–1.37) as well as being a current consumer of tobacco, alcohol, or other drugs (PR: 0.80; 95% CI: 0.67–0.97). Real world data shows that patients are still frequently exposed to overdiagnosis risk with a PSA potentially non-compliant with recommendations. Patients diagnosed with another neoplasm or non-consumers of toxic substances were more exposed, probably due to increased contact with doctors or health-seeking behaviour.

Keywords: prostate-specific antigen; clinical practice guidelines; prostate cancer; screening

1. Introduction

Prostate cancer (PCa) screening using prostate-specific antigen (PSA) has led to a reduction in advanced disease and specific mortality [1,2]. However, it is also associated with overdiagnosis, where we detect true cases of PCa that would not have caused clinical consequences during a man's lifetime if left untreated [3]. These consequences are significant. Overdiagnosis has been described as ranging from 16% to 50% and increases with increasing age [3], and up to 75–80% of the patients with a positive PSA result do not have cancer (false-positive results) [4]. In addition, biopsies can cause infections and important complications affecting quality of life, such as urinary incontinence and sexual dysfunction, or in some cases even sepsis or death [5].

Weighing PSA benefits and harms, the European Association of Urology (EAU) [6] recommended in 2017 that doctors offer an individualized, early-detection strategy to informed patients with good performance status and life expectancy of at least 10–15 years if they have elevated risk of PCa (men > 50 years or 45 years if they are African American or have a PCa family history).

However, recommendations on PSA testing are not always followed. A study analyzed the PSA testing between 2012 and 2017 and showed a frequency of low-value PSA testing ranging from 23.4 to 56.8%, depending upon the specific guideline [7]. The intervals between testing were often shorter than recommended, and screening among younger men without risk factors was frequent [7]. In addition, a different PSA testing behaviour has been described among patients with certain characteristics, such as men with diabetes [8,9], patients with cancer [10], or non-smokers [10,11].

The updates of the recommendations by EAU have not been followed by research on the trends and features of PSA testing. In Spain, for example, the Spanish Association of Urology adopts the EAU recommendations and the Spanish Society of Primary Care Physicians recommends PCa screening only for patients who request it and for those with low urinary tract symptoms (LUTS) [12]. Moreover, doctors have to manage a situation where many healthy men want a PSA test because they believe that the test saves their lives [13].

Overdiagnosis could be a relevant problem, and it should be noted that PCa incidence rose in Spain from 1990 onwards, mainly due to opportunistic screening, but PCa mortality was only observed to decline slowly from 1998 [14]. Furthermore, we have shown in our environment that PSA testing increased for all age groups but mainly in men younger than 50 years old between 2002 and 2009 [15]. The aim of this study was to examine the potential non-compliance of PSA testing with the current available recommendations in men with and without urinary symptoms attending general practice.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

We carried out a cross-sectional study to evaluate the adequacy of the PSA tests in primary care of two health areas of Alicante, Spain.

2.2. Study Population

The target population were men residing in the catchment area of the two participant hospitals: General University Hospital of Sant Joan d'Alacant (population of 234,424) and General University Hospital of Alicante (population of 255,439). These are referral hospitals for all individuals living in their catchment areas and belongs to the National Health Care System (the majority of the population in Spain uses the National Health System (NHS) as the main medical service (the public health service covers 98.5% of the Spanish population)). PSA determinations are performed centrally in the laboratories of these two hospitals, but the participants come from primary care centres, where their general practitioner requested a PSA test as a routine check-up. We included men over 18 with a PSA determination requested in any primary care consultation from January to April 2018. Patients who were being followed up with for previously high PSA values [16] or who had previously been diagnosed with PCa were excluded. All the PSA tests carried out in these centres are included in the laboratory information system.

Frequency of PSA Testing in Study Population in 2018

We obtained the number of patients with at least one PSA test during the year 2018 from the laboratory information system. We then calculated overall and age-group-stratified frequency with respect to the male population attached to the health areas included in our study.

2.3. Study Size

We estimated a total of 1291 determinations from the two centres to be included in the study according to a previous pilot study with 360 patients in which 70% of the requested PSA determinations were considered to comply with current guidelines with a 95% margin of error and 2% accuracy. We randomly selected 1560 PSA determinations performed in primary care in both health departments included in the study during the first quarter of 2018. A total of 269 patients were excluded due to follow-up of elevated PSA (177), previous PCa diagnosis (48), and not belonging in the health departments studied (44).

2.4. Data Collection Procedure

We collected the following variables from the medical records for each patient: (1) Demographic characteristics: Health department, age, and country of birth; (2) patient clinical data: comorbidities, toxic habits (assessed as consumer, non-consumer, or ex-consumer of tobacco, alcohol, and/or drugs), symptoms suggestive of prostate disease, family history of PCa, pharmacological treatment at the moment of the PSA determination, urological tests (echography and rectal exam), prostate surgeries, and the presence of some comorbidities, such as diabetes mellitus or different neoplasm. We also obtained test request information, the number of PSA tests carried out in the last 12 months, and serum PSA concentration ($\mu\text{g/L}$).

2.4.1. Comorbidity and Life Expectancy Determination

We obtained the Charlson comorbidity index, which consists of 17 items obtained using the ICD-9MC code system [17], and we used an updated score for each item [18]. We provided the global and categorized score in 4 groups: 0 points, null; 1–2 points, low; 3–4 points, medium; ≥ 5 points, high.

We estimated life expectancy (years) by age obtained from the National Institute of Statistics [19]. Finally, each patient was classified as either having a life expectancy of 10 years or more or below 10 years, based on the estimated life expectancy by age in national statistics together with comorbidities and the Charlson comorbidity index.

2.4.2. Definition of a Symptomatic Patient

Patients were classified as symptomatic if they had benign prostatic hypertrophy (BPH) treatments or symptoms suggestive of prostate pathology (hesitancy; weak or interrupted urine flow; frequent urination, especially at night; difficulty emptying the bladder completely; pain or burning when urinating; blood in the urine or semen; persistent pain in the back, hips, or pelvis; pain when ejaculating, and erectile dysfunction) within the 2 years prior to the PSA test. If symptoms were only described at an interval of more than two years prior to inclusion in the study, the patients were considered asymptomatic.

2.4.3. Definition of Potential Non-Compliance of PSA Testing with Current Recommendations

PSA testing in patients classified as symptomatic was considered to comply with guidelines. To ascertain the potential non-compliance of PSA determinations with the current guideline in patients without prostate symptoms, we applied the criteria established by the clinical practice guideline of the EAU [6]. Unfortunately, we were unable to ascertain whether the decision to perform a PSA test was taken jointly by the men and their care providers. For this reason, we applied a conservative definition of PSA non-compliance with the EAU guideline.

A PSA determination was defined non-compliant if the patient was asymptomatic and presented at least one of the following characteristics:

Under 50 years old (or under 45 years old in men with family history of PCa and/or African American race).

A life expectancy below 10 years.

A previous PSA determination during the last 2 years (± 3 months).

2.4.4. Procedure to Assess Potential Non-Compliance

PSA determinations were evaluated separately by two researchers. All the reviewers were trained in the use of the EAU guideline and identification of symptoms suggestive of prostate disease. The reviewers classified each patient as symptomatic or asymptomatic and whether life expectancy was greater than 10 years. Asymptomatic patients were classified as potentially non-compliant with the EAU guideline.

We calculated inter-observer agreement with kappa statistics. The kappa index for pairs of reviewers in the assessment of potential non-compliance of PSA determinations with the European guideline was 0.93 (95% CI: 0.89–0.96). The greatest discordance was obtained in the evaluation of symptoms suggestive of prostatic pathology with a kappa index of 0.54 (95% CI: 0.50–0.59) and 0.68 (95% CI: 0.63–0.73) for current (during preceding 6 months) and previous symptoms, respectively.

In case of disagreement, the case was solved by consensus after review by a third. Persistent disagreements were discussed in a joint meeting with the rest of the team.

2.5. Data Analysis Plan

The analysis was performed using the Stata IC 15 (StataCorp LP; College Station, TX, USA).

We estimated the frequency and 95% confidence interval (95% CI) of the PSA determinations of potentially non-compliant with established recommendations. Characteristics of participants were compared between symptomatic and asymptomatic patient groups using Mann–Whitney test or t-test for continuous variables and the chi-square test for discrete variables.

We calculated prevalence ratios (PR) to assess the relationship with potential explanatory variables and the magnitude of the association. We used log-Poisson regression to estimate unadjusted and adjusted PR with 95% CI.

3. Results

3.1. Characteristics of the Study Population

In 2018, 14.5% of men residing in the catchment area of the two participant hospitals presented at least one PSA test. The frequencies of PSA testing in this general population were 1.4%, 7.4%, 34.9%, and 50.7% of men aged: under 45, between 45 and 50, between 51 and 69 and over 70, respectively (data not shown in tables).

According to the sample size estimation, we included 1291 patients with a PSA test performed in primary health care who were not undergoing follow-up of a previously high PSA and did not have a diagnosis of PCa (study population): 537 cases (42%) registered symptoms suggestive of prostate disease and/or were undergoing BPH treatment. Table 1 describes the characteristics of the study population.

Compared to the asymptomatic men, the symptomatic group presented a significantly higher proportion of patients with a life expectancy under 10 years and/or with a known family history of PCa. A high percentage of patients (779, 60.3%) had a PSA test in a shorter time interval than the available recommendations. This did not appear to be explained by the previous PSA value, as 479 (70%) of patients without a previous PSA value potentially of disease risk (under 1 ng/mL at any age or range from 1 to 2 ng/mL at 60 years of age or more) were retested within two years. Asymptomatic patients (418, 53.7%) were more likely to have had a previous PSA less than two years before compared to symptomatic patients (361, 46.3%), $p < 0.001$ (Figure 1).

Table 1. Description of the study population.

| | | Symptomatic Patients ¹ (n = 537) | Asymptomatic Patients (n = 754) | p-Value | Total (n = 1291) |
|---|-------------------------------------|--|------------------------------------|---------|---------------------|
| Country of birth | Spain (n, %) | 485 (42.6) | 653 (57.4) | 0.21 | 1138 (88.6) |
| | European (n, %) | 21 (36.8) | 36 (63.2) | | 57 (4.4) |
| | Eurasian/Asian (n, %) | 3 (21.4) | 11 (78.6) | | 14 (1.1) |
| | African (n, %) | 10 (38.5) | 16 (61.5) | | 26 (2.0) |
| | South American (n, %) | 15 (30.6) | 34 (69.4) | | 49 (3.8) |
| Age | Mean (SD) | 66.0 (12.1) | 60.7 (10.7) | <0.001 | 62.9 (11.6) |
| | <45 (n, %) | 21 (37.5) | 35 (62.5) | <0.001 | 56 (4.3) |
| | 45–50 (n, %) | 39 (30.2) | 90 (69.8) | | 129 (10.0) |
| | 51–69 (n, %) | 252 (34.8) | 473 (65.2) | | 725 (56.2) |
| | ≥70 (n, %) | 225 (59.1) | 156 (40.9) | | 381 (29.5) |
| Life expectancy | <10 (n, %) | 94 (65.7) | 49 (34.3) | <0.001 | 143 (11.1) |
| Charlson comorbidity index | Mean (SD) | 0.8 (1.4) | 0.6 (1.0) | <0.001 | 0.7 (1.2) |
| | Null (n, %) | 302 (37.9) | 494 (62.1) | 0.01 | 796 (61.7) |
| | Low (n, %) | 190 (46.8) | 216 (53.2) | | 406 (31.4) |
| | Medium (n, %) | 38 (50.0) | 38 (50.0) | | 76 (5.9) |
| | High (n, %) | 7 (53.8) | 6 (46.2) | | 13 (1.0) |
| Prostate surgery | Yes (n, %) | 47 (78.3) | 13 (21.7) | <0.001 | 60 (4.7) |
| | <10 years before (n, %) | 34 (85.0) | 6 (15.0) | 0.26 | 40 (74.1) |
| Family history of PCa | Yes (n, %) | 14 (66.7) | 7 (33.3) | 0.02 | 21 (1.6) |
| | No (n, %) | 36 (49.3) | 37 (50.7) | | 73 (5.7) |
| | Unknown (n, %) | 487 (40.7) | 710 (59.3) | | 1197 (92.7) |
| Diabetes mellitus | Yes (n, %) | 126 (42.3) | 172 (57.7) | 0.78 | 298 (23.1) |
| In CCS program | Yes (n, %) | 179 (41.1) | 256 (58.8) | 0.80 | 435 (33.7) |
| Diagnosis of another neoplasm | Yes (n, %) | 25 (47.1) | 28 (52.8) | 0.40 | 53 (4.1) |
| Serum PSA level (ng/mL) | Median (IQR) | 1.28 (0.77–2.29) | 1.09 (0.66–1.78) | <0.001 | 1.14 (0.71–1.96) |
| | Positive result ² (n, %) | 29 (55.8) | 23 (44.2) | 0.03 | 52 (4.0) |
| Interval from previous PSA test | <2 years (≤21 months) | 361 (46.3) | 418 (53.7) | <0.001 | 779 (60.3) |
| No. PSA tests in 12 months | 1 PSA test (n, %) | 308 (42.3) | 420 (57.7) | 0.01 | 280 (26.0) |
| | 2 PSA tests (n, %) | 130 (46.4) | 150 (53.6) | | 280 (26.0) |
| | ≥3 PSA tests (n, %) | 41 (60.3) | 27 (39.7) | | 68 (6.32) |
| Previous PSA value potentially of disease risk ³ | No | 283 (41.7) | 396 (58.3) | 0.01 | 679 (62.8) |
| | Yes | 200 (49.7) | 202 (50.3) | | 402 (37.2) |
| Pre-PSA urological test ⁴ | Yes | 145 (59.2) | 100 (40.8) | <0.001 | 245 (19.0) |
| BHP | Yes | 284 (81.8) | 63 (18.2) | <0.001 | 347 (26.9) |
| Health department | 1 (n, %) | 279 (43.2) | 367 (56.8) | 0.24 | 646 (50.04) |
| | 2 (n, %) | 258 (40.0) | 387 (60.0) | | 645 (49.96) |
| Tobacco | No | 112 (37.8) | 184 (62.2) | <0.001 | 296 (30.4) |
| | Current smoker | 104 (36.1) | 184 (63.9) | | 288 (29.6) |
| | Ex-smoker | 195 (50.1) | 194 (49.9) | | 389 (40.0) |
| Alcohol | No | 114 (39.3) | 176 (60.7) | 0.50 | 290 (52.6) |
| | Yes | 124 (43.6) | 124 (56.4) | | 220 (39.9) |
| | Ex | 19 (46.3) | 22 (53.7) | | 41 (7.4) |
| At least 1 toxic habit (alcohol, tobacco, or other drugs) | No | 44 (38.6) | 70 (61.4) | 0.004 | 114 (13.4) |
| | Yes | 118 (37.6) | 196 (62.4) | | 314 (37.0) |
| | Ex | 207 (49.2) | 214 (50.8) | | 421 (49.6) |

¹ Patients with lower urinary tract symptoms and/or being treated for benign prostatic hypertrophy; ² Serum total PSA level is over 10 ng/mL or between 4 and 10 ng/mL, and value of free PSA/total PSA fraction is under 25%. ³ Yes: previous PSA value 1–2 ng/mL if under 60 or previous PSA value above 2 ng/mL for any age; No: previous PSA value 1 ng/mL or 1 to 2 ng/mL if over 60. ⁴ Echography or rectal exam during last 2 years. Abbreviations: PCa, prostate cancer; CCS, colorectal cancer screening; BPH, benign prostatic hypertrophy; IQR, interquartile range.

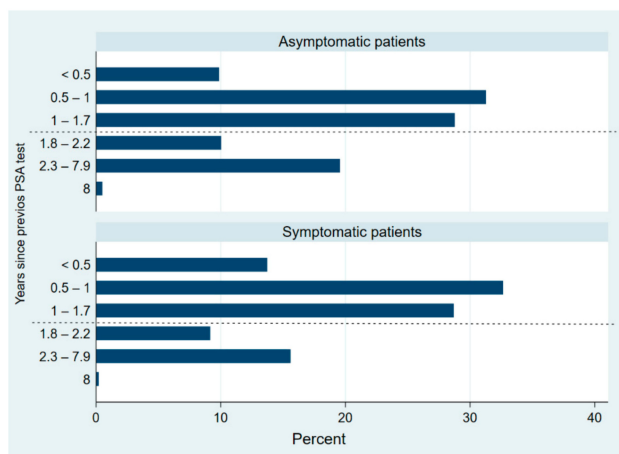


Figure 1. Distribution of interval from previous PSA test by subgroups (asymptomatic and symptomatic patients). Dash line marks minimum recommended interval between PSA tests (approximately two years).

3.2. Evaluation of the Potential Compliance of PSA Testing with the Recommendations

PSA test was potentially compliant in 61.5% (95% CI: 58.8–64.1%) of participants, of whom 537 (68%) had a PSA test due to the presence of prostate symptoms and/or BPH treatments. A total of 158 (29.4%) symptomatic patients had experienced urinary retention, hesitancy, and/or erectile dysfunction, and 58 (24.7%) of them were undergoing HBP treatment.

Among asymptomatic patients, 65.9% (95% CI: 62.4–69.2%) had a PSA test that was potentially non-compliant with the European guideline. The previous PSA test time frame was the main cause of non-compliance, with 84.1% (95% CI: 80.6–87.1) of patients having had a previous PSA less than two years before. Nearly one in ten potentially non-compliant PSA test (9.9%; 95% CI: 7.5–12.8) was due to the patient having life expectancy below 10 years.

The age distribution of participants with a PSA determination that was potentially non-compliant with the current guideline was 7.0% (95% CI: 5.1–9.7) under 45, 15.1% (12.2–18.5) between 45 and 50, 53.1 (48.7–57.5) between 51 and 69, and 24.7% (95% CI: 21.1–28.7) were over 70 years old.

In the bivariate analysis (Table 2), asymptomatic patients who were current consumers of tobacco, alcohol, or other drugs showed a lower frequency of potentially non-compliant PSA testing (PR: 0.80 95% CI: 0.67–0.97). Patient characteristics associated with an increased frequency of potentially non-compliant testing were having a high Charlson comorbidity index (PR: 1.57; 95% CI: 1.47–1.68) compared to having a null index or having been diagnosed with another neoplasm (PR:1.37; 95% CI: 1.19–1.58). However, in analysis adjusted by age and life expectancy, the differences detected between those who had been diagnosed with another neoplasm decreased (RP: 1.18; 95% CI: 1.02–1.37), and Charlson comorbidity index was no longer statistically significant.

Other characteristics associated with an increased frequency of potentially non-compliant testing in adjusted analysis were having a diagnosis of BPH (PR: 1.19; 95% CI: 1.02–1.39) or having a pre-PSA urological test (PR: 1.14; 95% CI: 1.01–1.30) compared to the absence of them.

Table 2. Relationship between prostate-specific antigen request potentially compliant with the EAU guideline and potential explanatory variables in asymptomatic patients.

| | | PSA Tests Potentially Non-Compliant with the EAU Guideline (n = 754) | | | |
|---|-------------------|--|------------|-------------------------|---|
| | | No, n (%) | Yes, n (%) | Crude PR | Adjusted PR ¹ |
| Country of birth | Spain | 215 (32.9) | 438 (67.1) | Ref | Ref |
| | European | 13 (36.1) | 23 (63.9) | 0.95 (0.74–1.22) | 0.95 (0.74–1.22) |
| | Eurasian or Asian | 6 (54.5) | 5 (45.5) | 0.68 (0.35–1.30) | 0.69 (0.35–1.32) |
| | African | 7 (43.7) | 9 (56.3) | 0.84 (0.54–1.30) | 0.85 (0.55–1.33) |
| | South American | 15 (44.1) | 19 (55.9) | 0.83 (0.61–1.13) | 0.85 (0.62–1.15) |
| Charlson comorbidity index | Null | 179 (36.2) | 315 (63.8) | Ref | Ref |
| | Low | 68 (31.5) | 148 (68.5) | 1.07 (0.96–1.20) | 1.06 (0.94–1.19) 1.04 (0.93–1.17) ² |
| | Medium | 10 (26.3) | 28 (73.7) | 1.14 (0.93–1.41) | 1.11 (0.90–1.38) 0.99 (0.80–1.23) ² |
| | High | 0 | 6 (100.0) | 1.57 (1.47–1.68) | 1.49 (1.34–1.66) 1.08 (0.92–1.27) ² |
| PSA value potentially of disease risk ⁴ | No | 105 (26.5) | 291 (73.5) | Ref | Ref |
| | Yes | 53 (26.2) | 149 (73.8) | 1.00 (0.91–1.11) | 1.02 (0.92–1.12) |
| Diabetes mellitus | No | 207 (35.6) | 375 (64.4) | Ref | Ref |
| | Yes | 50 (29.1) | 122 (70.9) | 1.10 (0.98–1.23) | 1.08 (0.96–1.21) |
| BPH | No | 246 (35.6) | 445 (64.4) | Ref | Ref |
| | Yes | 11 (17.5) | 52 (82.5) | 1.28 (1.13–1.45) | 1.28 (1.13–1.45) 1.19 (1.02–1.39) ³ |
| Prostate surgery | No | 255 (34.4) | 486 (65.6) | Ref | Ref |
| | Yes | 2 (15.4) | 11 (84.6) | 1.29 (1.02–1.64) | 1.22 (0.96–1.56) 1.10 (0.86–1.41) ³ |
| Pre-PSA urological test ⁵ | No | 234 (35.8) | 420 (64.2) | Ref | Ref |
| | Yes | 23 (23.0) | 77 (77.0) | 1.20 (1.06–1.35) | 1.18 (1.04–1.34) 1.14 (1.01–1.30) ³ |
| Undergoing CCS program | No | 173 (34.7) | 325 (65.3) | Ref | Ref |
| | Yes | 84 (32.8) | 172 (67.2) | 1.03 (0.93–1.15) | 1.02 (0.92–1.14) |
| Diagnosis of another neoplasm | No | 254 (35.0) | 472 (65.0) | Ref | Ref |
| | Yes | 3 (10.7) | 25 (89.3) | 1.37 (1.19–1.58) | 1.34 (1.16–1.55) 1.18 (1.02–1.37) ² |
| At least 1 toxic habit (alcohol, tobacco, or other drugs) | No consumer | 19 (27.1) | 51 (72.9) | Ref | Ref |
| | Current consumer | 81 (41.3) | 115 (58.7) | 0.80 (0.67–0.97) | 0.81 (0.67–0.98) |
| | Ex-consumer | 67 (31.3) | 147 (68.7) | 0.94 (0.80–1.12) | 0.93 (0.78–1.10) |
| Health department | 1 | 128 (34.9) | 239 (65.1) | Ref | Ref |
| | 2 | 129 (33.3) | 258 (66.7) | 1.02 (0.92–1.13) | 1.02 (0.92–1.13) |
| Total | | 257 (34.1) | 497 (65.9) | | |

Statistically significant values in bold. ¹ Adjusted by age. ² Additionally adjusted by life expectancy. ³ Additionally adjusted: model included BPH, prostate surgery, pre-PSA urological test, and age. ⁴ Yes: previous PSA value 1–2 ng/mL if under 60 or previous PSA value above 2 ng/mL for any age; No: previous PSA value 1 ng/mL or 1 to 2 ng/mL if over 60. ⁵ Echography or rectal exam during last 2 years. Abbreviations: EAU, The European Association of Urology; PR, prevalence rate; BPH, benign prostatic hypertrophy; CCS, colorectal cancer screening.

4. Discussion

Our results showed that potential non-compliance of PSA requests with guideline recommendations was prevalent in clinical practice. In addition, over half of PSA tests were considered to be potentially compliant because of the presence of prostate symptoms and/or BPH treatments. PSA tests may have been carried out in these patients for cancer detection or to assist in treatment and/or decision making processes [20]. According to the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), a risk of suspected cancer of 3% or more justifies further examination [21]. Symptoms that have shown a positive predictive

value of 3% are urinary retention, hesitancy, and erectile dysfunction [22]. However, these symptoms were not observed in all of the symptomatic patients in our study (29.4% had at least one of these symptoms). The other symptoms recorded may have a lower positive predictive value for PCa, and as such, the PSA petition could be of limited value.

The symptomatic patients group is of particular interest due to the difficulty in their assessment [23] and the lack of consensus in recommendations as a result of insufficient evidence [24]. Several medical societies recommend PSA testing in patients with LUTS to check for PCa [12,25], although the benefit-to-harm ratio of PSA testing in these patients is unclear [26]. Some findings show a relationship between LUTS and PCa but only for localized cancer [27], while others do not [28,29]. Moreover, symptoms were not associated with PCa-specific mortality [27]. Therefore, symptomatic patients could be exposed to an unnecessary risk of overdiagnosis [24,26]. Other authors recommend considering other cancer risk factors (such as age, family history of PCa, and ethnicity) in PCa screening of patients with LUTS [24]. We found that despite a low proportion of patients reporting a family history of PCa (2%), the majority were in the symptomatic group. However, some symptomatic patients were tested despite having a life expectancy below 10 years, and 37.5% of symptomatic patients were under 45 years old. This would indicate the need for consensus, because most guidelines do not provide clear specifications [12,19,24] for this group. This could be because most of the available evidence on effectiveness of PSA-based screening corresponds to asymptomatic individuals [3].

Age is a key factor to recommend PCa screening. In our study, in contrast to data from 2009 [15], the proportion of patients over 70 (29%) was higher than the proportion under 50 (14%). However, a substantial proportion of potentially non-compliant PSA requests (22%) was found in patients younger than 50 years old without known PCa risk factors despite PCa being a rare neoplasm in men under 50 and 90% of cases occurring in men over 65 [30]. In addition, there is evidence to suggest that the benefit of PCa screening in men over 70 is outweighed by possible associated harms, due to increased risk from false positive results, overdiagnosis, and complications of diagnosis and treatment [3,31]. We found a relevant proportion of testing in men over 70 among patients with LUTS (42%). Older men are more likely to have symptoms [32] and, therefore, to be exposed to a PSA test, which could lead to the detection of tumour without clinical significance. Similarly, different guidelines advocate considering life expectancy when making PSA-based screening decisions [6,33], because men with a life expectancy under 10 years are unlikely to benefit from them given the generally indolent course of the disease. We observed that 11% of men tested had a life expectancy under 10 years, and this proportion was significantly higher in symptomatic patients. These results again reveal a lack of consensus in the recommendations for this group.

Another measure recommended to reduce harms is to screen men with low PSA levels less frequently [34,35]. Screening biennially with longer inter-screen intervals for men with low PSA levels reduces false-positive tests by 50% [35]. Despite this, we detected a worryingly high proportion of short intervals between tests even in those with a low previous PSA value. Although some authors report that repeating the measurement of PSA in symptomatic men can avoid unnecessary prostatic biopsy [16], they are referring to patients with a high PSA level, and these patients were excluded from our study.

Furthermore, the latest update of the EAU guideline in 2021 includes the recommendation to offer PSA testing to men carrying BRCA2 mutations from 40 years, but this recommendation was not in force at the time of the study. BRCA2 mutation is a predictor of metastases and worse PCa-specific survival, and the implementation of this test in clinical practice could reduce the overdiagnosis associated with PSA testing.

We also evaluated potential variables associated with a PSA request that was potentially non-compliant with the current guideline. We speculated that some specific patient characteristics (diabetes diagnosis [8,9], consuming tobacco, alcohol, or other drugs [10,11]) could be associated with lower probability of having a potentially non-compliant PSA test due to lower testing frequency. Nevertheless, although we found no difference in PSA test

compliance with the guideline in patients with diabetes diagnoses, those who were current consumers of tobacco, alcohol, and/or other drugs showed 20% lower potential non-compliance. We hypothesized that patients who do not consume tobacco, alcohol, or other drugs take a greater interest in their health, which could lead to greater demand for clinical tests and having a potentially non-compliant PCa screening test. These health-seeking behaviours have been previously associated with a greater use of preventive services [36]. Similarly, we would also have expected those in colorectal cancer screening to be associated with a potentially non-compliant test. However, there was no association, maybe because this screening is an established program, and patients are invited to participate at the same age when PSA screening is considered adequate. Finally, our results showed a direct association between PSA tests that are potentially non-compliant with recommendations and having been previously diagnosed with a different neoplasm. PSA non-compliance in these patients was partially explained by shorter life expectancy, but patients diagnosed with another neoplasm had an 18% higher frequency of potentially non-compliant PSA petitions after adjusting for age and life expectancy. Available evidence has reported that patients with a previous cancer diagnosis were more likely to have a PSA test [10], which could be due to increased contact with healthcare services.

Our research could contribute to an improved use of PSA screening by characterizing its current state in clinical practice. Here, we evaluate the proportion of PSA tests that were ordered that might not comply with the current guidelines. Another important issue would be to consider the patients for whom a PSA test would be recommended but is not ordered. Analysing this issue was beyond the remit of the current study. Furthermore, this study is not without limitations. We retrieved the data from medical files, so its quality is highly dependent on the quality of the information recorded in the files. Fortunately, a recent update to an electronic system in the participating hospitals made it possible for us to access data from different sources (primary, specialized, and hospital care), and this probably improved data completeness and quality of the study. Throughout this manuscript, we refer to potential non-compliance because we could not assess whether shared decision making was used, because medical files do not collect this information. Although guidelines recommend that informed patients make a decision on PSA testing jointly with their clinician, we considered a test to be potentially compliant as long as sociodemographic criteria and frequency intervals were respected. For this reason, the true frequency of non-compliant tests is likely to be underestimated. Moreover, we used a conservative definition of the acceptable interval between tests (two years), even though for low-risk individuals with previously a low PSA test, the recommended interval for retesting is much longer. This too is likely to lead to an underestimation of non-compliance. As the assessment of potential non-compliance may be subject to the subjectivity of the researcher, we decided to perform an observational concordance study.

We were also unable to establish the aim of PSA testing in the symptomatic group. Almost half of the patients in this group were undergoing BPH treatment, and nine percent of symptomatic patients were asked about their family history of PCa. Therefore, we can assume that these latter were being screened for this condition, but we were not able to know the reason for the PSA test in those with BPH treatment. Another limitation was a potential contamination of the asymptomatic group. Sometimes the BPH diagnosis code in medical records refers to urinary symptoms, and 8% of asymptomatic patients had a BPH diagnosis. This could explain the association of having a potentially non-compliant PSA test in asymptomatic patients with a diagnosis of BPH, prostate surgery, and/or previous urological tests, because patients with these characteristics might have a PSA due to the presence of symptoms. Moreover, some men may have had mild urinary tract symptoms that were not recorded in the clinical files and could be classed in our study as non-symptomatic, but if this was the reason for ordering the PSA test, we would expect the symptomatology to be noted in the files.

Finally, the EAU recommends using the Geriatric-8 and mini-COG tools for health-status screening [37]. However, we did not have all the information necessary to apply them, and instead we used life expectancy together with the Charlson comorbidity index.

In this study we did not consider interventions carried out after patients had the PSA test. However, as a continuation of this work, a follow-up of the therapeutic process followed by these patients after the PSA test will be carried out to check their compliance with the available recommendations, considering socio-demographic and clinical aspects of the patients.

5. Conclusions

Non-compliance with recommendations regarding PCa screening was prevalent. It often takes the form of testing patients more frequently than recommended. The prevalence of a non-compliant test was significantly higher among patients with a previous diagnosis of neoplasm and among non-consumers of tobacco, alcohol, and/or other drugs. In the first group, this is probably due to a higher interaction with medical services, and the second group was characterized by health-seeking behaviour, which led to a greater demand for preventive services. Finally, patients with LUTS showed characteristics with elevated risk of overdiagnosis, although the relationship of LUTS to PCa is controversial. Therefore, recommendations regarding the use of PSA testing in patients with LUTS need to be clarified. Moreover, high non-compliance has been observed in men over 70 years of age, which is also the age group most frequently tested for PSA and has a high prevalence of LUTS. The reason for high non-compliance in these patients could be due to increased interaction with health services, caused by the presence of LUTS or by other comorbidities.

Author Contributions: Conceptualization M.C.B.-S., L.A.P., M.L.-G., I.H.-A., J.-P.C.-R., L.G.-P., R.A.-G., M.P.-V., N.G., and B.L.; methodology, L.A.P., M.L.-G., I.H.-A., J.-P.C.-R., L.G.-P., R.A.-G., M.P.-V., N.G., and B.L.; software, M.C.B.-S.; validation, M.C.B.-S., L.A.P., and B.L.; formal analysis, M.C.B.-S.; investigation, M.C.B.-S., L.A.P., M.L.-G., I.H.-A., J.-P.C.-R., L.G.-P., M.P.-V., N.G., and B.L.; resources, M.C.B.-S., L.A.P., and B.L.; data curation, M.C.B.-S., L.A.P., and B.L.; writing—original draft preparation, M.C.B.-S., L.A.P., and B.L.; writing—review and editing, M.C.B.-S., L.A.P., M.L.-G., I.H.-A., J.-P.C.-R., L.G.-P., M.P.-V., and B.L.; visualization, M.C.B.-S., L.A.P., and B.L.; supervision, L.A.P., M.L.-G., and B.L.; project administration, B.L.; funding acquisition, B.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Institute of Health Carlos III (Ministry of Economy and Competitiveness, MINECO) and by the European Regional Development Fund (ERDF) “A Way to Make Europe”, grant number PI17/01883.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of the Hospital Sant Joan d’Alacant (protocol code 17/324 and date of approval 27/07/2017).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived since the data collection was only obtained from the clinical history of patients (with a large sample size of approximately 1300 subjects), and we considered it unfeasible to obtain the informed consent of patients without large losses of cases and significant selection biases. For this reason, and due to the absence of any significant risk to the patients from their records being accessed, the CEIC approved a waiver of the informed consent requirement. In the research database, patients will be anonymized using dissociated codes, unidentifiable and meaningless to any other information system and which will not allow the identification of individual patients or their crossing with other databases. Since the project database will not contain any data that would allow the identification of patients, no declaration to the Data Protection Agency is required.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

- Schröder, F.H.; Hugosson, J.; Roobol, M.J.; Tammela, T.L.J.; Zappa, M.; Nelen, V.; Kwiatkowski, M.; Lujan, M.; Mänttinen, L.; Lilja, H.; et al. Screening and Prostate Cancer Mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 Years of Follow-Up. *Lancet* **2014**, *384*, 2027–2035. [[CrossRef](#)]
- Pinsky, P.F.; Miller, E.A.; Zhu, C.S.; Prorok, P.C. Overall Mortality in Men and Women in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J. Med. Screen.* **2019**, *26*, 127–134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Fenton, J.J.; Weyrich, M.S.; Durbin, S.; Liu, Y.; Bang, H.; Melnikow, J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* **2018**, *319*, 1914–1931. [[CrossRef](#)]
- Heijnsdijk, E.A.M.; Bangma, C.H.; Borràs, J.M.; de Carvalho, T.M.; Castells, X.; Eklund, M.; Espinàs, J.A.; Graefen, M.; Grönberg, H.; Lansdorp-Vogelaar, I.; et al. Summary Statement on Screening for Prostate Cancer in Europe. *Int. J. Cancer* **2018**, *142*, 741–746. [[CrossRef](#)]
- Loeb, S.; van den Heuvel, S.; Zhu, X.; Bangma, C.H.; Schröder, F.H.; Roobol, M.J. Infectious Complications and Hospital Admissions after Prostate Biopsy in a European Randomized Trial. *Eur. Urol.* **2012**, *61*, 1110–1114. [[CrossRef](#)]
- Mottet, N.; Bellmunt, J.; Bolla, M.; Briers, E.; Cumberbatch, M.G.; De Santis, M.; Fossati, N.; Gross, T.; Henry, A.M.; Joniau, S.; et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur. Urol.* **2017**, *71*, 618–629. [[CrossRef](#)]
- O’Neil, B.; Martin, C.; Kapron, A.; Flynn, M.; Kawamoto, K.; Cooney, K.A. Defining Low-Value PSA Testing in a Large Retrospective Cohort: Finding Common Ground between Discordant Guidelines. *Cancer Epidemiol.* **2018**, *56*, 112–117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Waters, K.M.; Henderson, B.E.; Stram, D.O.; Wan, P.; Kolonel, L.N.; Haiman, C.A. Association of Diabetes with Prostate Cancer Risk in the Multiethnic Cohort. *Am. J. Epidemiol.* **2009**, *169*, 937–945. [[CrossRef](#)]
- Rat, C.; Schmeltz, H.; Rocher, S.; Nanin, F.; Gaultier, A.; Nguyen, J.-M. Factors Related to Prostate-Specific Antigen-Based Prostate Cancer Screening in Primary Care: Retrospective Cohort Study of 120,587 French Men Over the Age of 50 Years. *JMIR Public Health Surveill.* **2018**, *4*, e10352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Flahavan, E.M.; Drummond, F.J.; Bennett, K.; Barron, T.I.; Sharp, L. Prostate Specific Antigen Testing Is Associated with Men’s Psychological and Physical Health and Their Healthcare Utilisation in a Nationally Representative Sample: A Cross-Sectional Study. *BMC Fam. Pract.* **2014**, *15*, 121. [[CrossRef](#)]
- Rolison, J.J.; Hanoch, Y.; Miron-Shatz, T. Smokers: At Risk for Prostate Cancer but Unlikely to Screen. *Addict. Behav.* **2012**, *37*, 736–738. [[CrossRef](#)]
- Brenes Bermúdez, F.J.; Alcántara Montero, A. ¿Detección precoz o cribado en la prevención del cáncer de próstata? [Early detection or screening in the prevention of prostate cancer?]. *Med. Fam. SEMERGEN* **2017**, *43*, 100–108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Volk, R.J.; Hawley, S.T.; Kneuper, S.; Holden, E.W.; Stroud, L.A.; Cooper, C.P.; Berkowitz, J.M.; Scholl, L.E.; Saraykar, S.S.; Pavlik, V.N. Trials of Decision Aids for Prostate Cancer Screening: A Systematic Review. *Am. J. Prev. Med.* **2007**, *33*, 428–434. [[CrossRef](#)]
- Larrañaga, N.; Galceran, J.; Ardanaz, E.; Franch, P.; Navarro, C.; Sánchez, M.J.; Pastor-Barriuso, R. Prostate Cancer Working Group Prostate Cancer Incidence Trends in Spain before and during the Prostate-Specific Antigen Era: Impact on Mortality. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **2010**, *21* (Suppl. 3), iii83–iii89. [[CrossRef](#)]
- Lumbreras, B.; López-Garrigos, M.; Salinas, M. Variation in Prostate Specific Antigen (PSA) Test Ordering in Primary Care Centers: Tendencies 2002–2009. *Clin. Lab.* **2012**, *58*, 573–577.
- Singh, R.; Cahill, D.; Popert, R.; O’Brien, T.S. Repeating the Measurement of Prostate-Specific Antigen in Symptomatic Men Can Avoid Unnecessary Prostatic Biopsy. *BJU Int.* **2003**, *92*, 932–935. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Quan, H.; Sundararajan, V.; Halfon, P.; Fong, A.; Burnand, B.; Luthi, J.-C.; Saunders, L.D.; Beck, C.A.; Feasby, T.E.; Ghali, W.A. Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data. *Med. Care* **2005**, *43*, 1130–1139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bannay, A.; Chaignot, C.; Blotière, P.-O.; Basson, M.; Weill, A.; Ricordeau, P.; Alla, F. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med. Care* **2016**, *54*, 188–194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Instituto Nacional de Estadística. Tablas de Mortalidad Proyectadas 2016–2065: Esperanza de Vida por Edad y Sexo. Available online: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/p278/p04/e2/10/&file=01002.px> (accessed on 20 November 2018).
- Gravas (Chair), S.; Cornu, J.N.; Gacci, M.; Gratzke, C.; Herrmann, T.R.W.; Mamoulakis, C.; Rieken, M.; Speakman, M.J.; Tikkinen, K.A.O. *EAU Guidelines: Management of Non-Neurogenic Male LUTS*; EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands, 2020; Available online: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#4> (accessed on 21 July 2020).
- Merriell, S.W.D.; Funston, G.; Hamilton, W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv. Ther.* **2018**, *35*, 1285–1294. [[CrossRef](#)]
- Hamilton, W.; Sharp, D.J.; Peters, T.J.; Round, A.P. Clinical Features of Prostate Cancer before Diagnosis: A Population-Based, Case-Control Study. *Br. J. Gen. Pract.* **2006**, *56*, 756–762.
- Lee, C.-L.; Kuo, H.-C. Current Consensus and Controversy on the Diagnosis of Male Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia. *Tzu-Chi Med. J.* **2017**, *29*, 6–11. [[CrossRef](#)]
- Ostero i Jákipsstovu, J.; Brodersen, J. Do Men with Lower Urinary Tract Symptoms Have an Increased Risk of Advanced Prostate Cancer? *BMJ* **2018**, *361*, K1202. [[CrossRef](#)]
- National Institute for Health and Care Excellence. Recommendations Organised by Symptom and Findings of Primary Care Investigations | Suspected Cancer: Recognition and Referral | Guidance | NICE. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/>

ng12/chapter/Recommendations-organised-by-symptom-and-findings-of-primary-care-investigations#urological-symptoms (accessed on 19 February 2020).

26. Just, J.; Osgun, F.; Knight, C. Lower Urinary Tract Symptoms and Prostate Cancer: Is PSA Testing in Men with Symptoms Wise? *Br. J. Gen. Pract.* **2018**, *68*, 541–542. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Martin, R.M.; Vatten, L.; Gunnell, D.; Romundstad, P.; Nilsen, T.I.L. Lower Urinary Tract Symptoms and Risk of Prostate Cancer: The HUNT 2 Cohort, Norway. *Int. J. Cancer* **2008**, *123*, 1924–1928. [[CrossRef](#)]
28. Collin, S.M.; Metcalfe, C.; Donovan, J.; Lane, J.A.; Davis, M.; Neal, D.; Hamdy, F.; Martin, R.M. Associations of Lower Urinary Tract Symptoms with Prostate-Specific Antigen Levels, and Screen-Detected Localized and Advanced Prostate Cancer: A Case-Control Study Nested within the UK Population-Based ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment) Study. *BJU Int.* **2008**, *102*, 1400–1406. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Engel, J.C.; Palsdottir, T.; Aly, M.; Egevad, L.; Grönberg, H.; Eklund, M.; Nordström, T. Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) Are Not Associated with an Increased Risk of Prostate Cancer in Men 50–69 Years with PSA ≥ 3 Ng/ML. *Scand. J. Urol.* **2020**, *54*, 1–6. [[CrossRef](#)]
30. Centro Nacional de Epidemiología (España). Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. In *La Situación del Cáncer en España*; Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones: Madrid, Spain, 2005; ISBN 978-84-7670-673-2.
31. Kilpeläinen, T.P.; Tammela, T.L.J.; Roobol, M.; Hugosson, J.; Ciatto, S.; Nelen, V.; Moss, S.; Määttänen, L.; Auvinen, A. False-Positive Screening Results in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* **1990** *2011*, *47*, 2698–2705. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Coyne, K.S.; Sexton, C.C.; Thompson, C.L.; Milsom, I.; Irwin, D.; Kopp, Z.S.; Chapple, C.R.; Kaplan, S.; Tubaro, A.; Aiyyer, L.P.; et al. The Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: Results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) Study. *BJU Int.* **2009**, *104*, 352–360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Carter, H.B.; Albertsen, P.C.; Barry, M.J.; Etzioni, R.; Freedland, S.J.; Greene, K.L.; Holmberg, L.; Kantoff, P.; Konety, B.R.; Murad, M.H.; et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. *J. Urol.* **2013**, *190*, 419–426. [[CrossRef](#)]
34. Landy, R.; Houghton, L.C.; Berg, C.D.; Grubb, R.L.; Katki, H.A.; Black, A. Risk of Prostate Cancer Death Following a Low Prostate-Specific Antigen Level in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Prev. Res. Phila. Pa* **2020**, *13*, 367–376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Gulati, R.; Gore, J.L.; Etzioni, R. Comparative Effectiveness of Alternative PSA-Based Prostate Cancer Screening Strategies. *Ann. Intern. Med.* **2013**, *158*, 145–153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Brookhart, M.A.; Patrick, A.R.; Dormuth, C.; Avorn, J.; Shrank, W.; Cadarette, S.M.; Solomon, D.H. Adherence to Lipid-Lowering Therapy and the Use of Preventive Health Services: An Investigation of the Healthy User Effect. *Am. J. Epidemiol.* **2007**, *166*, 348–354. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Mottet, N.; Cornford, P.; van den Bergh, R.C.N.; Briers, E.; De Santis, M.; Fanti, S.; Gillessen, S.; Grummet, J.; Henry, A.M.; Lam, T.B.; et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Available online: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (accessed on 23 May 2019).