

Metabolik sendrom, obezite, diyabet ve hiperkolesteroleminin prostat kanseri ile ilişkileri

Dr. Saadettin Eskiçorapçı, Dr. Mehmet Özarı
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Denizli

ABSTRACT

Metabolic syndrome includes glucose intolerance, dyslipidemia, hypertension and obesity. Incidence of metabolic syndrome increases in our country and all around the world. Although the hypothesis of the role of metabolic syndrome in the etiology of prostate cancer, the epidemiological evidences are insufficient to suggest a link between metabolic syndrome and prostate cancer. There are few studies that contain all components of metabolic syndrome. Besides, there are many studies about the role of obesity in the etiology of prostate cancer as a component of metabolic syndrome but data are conflicting. Studies indicate that obesity is together with a minimal increasing in prostate cancer risk. Clearly, prospective studies are needed to exhibit the relationship between hypercholesterolemia and prostate cancer. Studies detected that prostate cancer is rare in diabetes mellitus group and support the role of insulin resistance in the etiology of prostate cancer. Nevertheless, existence of one-or two components of metabolic syndrome reflect metabolic syndrome is not clear.

ÖZET

Metabolik sendrom, glikoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon ve obeziteyi içerir. Metabolik sendromun insidansı tüm dünyada ve ülkemizde artış göstermektedir. Prostat kanseri etyolojisinde metabolik sendromun rol aldığı hipotezi olmakla birlikte bu konudaki bilgiler sınırlıdır. Metabolik sendromun tüm komponentlerini içeren literatürde sadece bir kaç çalışma vardır. Metabolik sendrom komponentlerinden obezitenin prostat kanseri etyolojisinde rolünü çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bununla birlikte literatürdeki sonuçlar çok çelişkilidir. Meta analizler obezitenin prostat kanseri riskinde minimal artışla birlikte olduğunu belirtmektedir. Hiperkolesterolemi ile prostat kanseri arasındaki daha açık ortaya koyabilmek için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürdeki çalışmalar diyabetik hastalarda prostat kanserini daha az saptamıştır ve prostat kanseri etyolojisinde insülin rezistansının rolüne destek verir. Tüm bunlara rağmen metabolik sendromun bir veya 2 komponentinin varlığının metabolik sendromu yansıtmayı yansıtmadığı belirsizdir.

A. Metabolik sendrom tanım

İlk kez 1988'de Reaven tarafından tanımlanmış olan metabolik sendrom insülin rezistans sendrom olarak da adlandırılır ve bazı metabolik anormallikleri içerir. Tanıda Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment panel III: ATP III) (NCEP-ATP III) kılavuzunda belirtilen kriterler veya dünya sağlık örgütü tarafından tanımlanan kriterler kullanılmaktadır (1,2) (Tablo 1).

Tablo 1. Metabolik sendrom tanı kriterleri

NCEP ATP III (1)	WHO (2)
Aşağıdakilerin üçü veya daha fazlası:	Insulin direnci + aşağıdakilerin 2 veya daha fazlası
Bel çevresi erkeklerde >102 cm	Santral Obezite: Bel/kalça oranı >0.9 ve/veya BMI >30 kg/m ²
Trigliseridler ³ >150 mg/dl	Trigliserid ³ >150 mg/dL ve/veya HDL-C <35 mg/dL
HDL-C <40 mg/dL	
Kan basıncı ³ >130/85 mmHg	³ >140/90 mm Hg
Açlık glikozu ³ >110 mg/dl	Mikroalbuminüri

Metabolik sendrom artmış kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskiyle birlikte ve önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Metabolik sendromun sıklığı Amerika'da son yıllarda %60 oranında artarak %40 seviyelerine ulaşmıştır (3). Ülkemizde de, 30 yaş ve üstü bireylerdeki sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (4).

Literatürde metabolik sendromun bileşenlerinden olan obezite, abdominal yağ dağılımı, hiperinsülinemi ve hiperkolesterolemi ile prostat kanserini ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur.

B. Obezite ve prostat kanseri

Obezite yağın vücutta yoğun birikimi ve depolanması ile karakterizedir. Obezite dünya genelinde epidemik olarak yayılmaktadır ve birçok kanserin oluşumu ile bağlantılıdır (5). Günümüzde prostat kanseri insidansı, düşük insidanslı Çin, Japonya gibi Asya ülkelerinde dahi artmaktadır. Aynı zamanda bu ülkeler batılı yaşam tarzına adapte olmaktadır ve obezite oranları yükselmektedir. Bu gözlemler obezite ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (6). Obezitenin prostat kanseri etyolojisinde rolünü araştırılan 40'dan fazla prospektif ve vaka kontrol çalışması yayınlanmıştır.

Obezite ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran en geniş prospektif çalışma olan Engeland ve arkadaşları tarafından yapı-

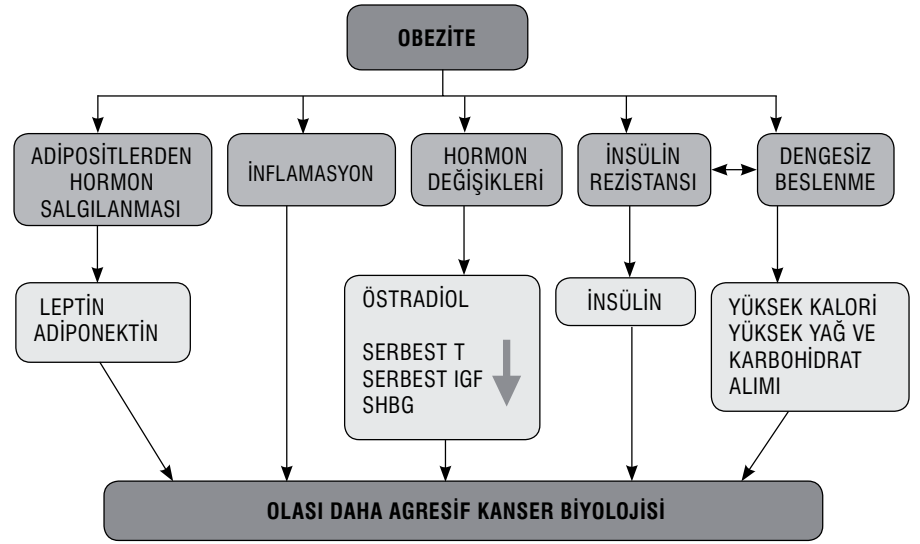
lan Norveç çalışmasında 950.000 erkek ve 33.314 prostat kanserli hasta incelenmiştir. Bu çalışmada obez erkeklerde prostat kanseri riskinin %9 daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu risk 45 yaşında obez olan erkeklerde daha belirgin bulunmuştur (7).

Maclnnis ve arkadaşları 31 prospektif ve 25 vaka kontrol çalışmasını içeren meta analiz çalışmasında vücut kitle indeksinin her 5 birim artışında prostat kanseri riskinin %5 arttığını bulmuşlardır (8). Bu çalışmalardan 22 prospektif ve 21 vaka kontrol çalışmasında obezite ile prostat kanseri arasında minimal artış tanımlanmıştır.

Literatürde birkaç çalışma ise VKİ (Vücut Kitle İndeksi) artışının prostat kanseri için risk oluşturmadığını hatta prostat kanserinden koruyucu olabileceğini öngörmüştür. Testosteron periferik yağ dokusunda östrojene dönüşmektedir. Obez hastalar bundan dolayı düşük testosteron ve yüksek östrojen konsantrasyonuna sahip olabileceği ve buna bağlı prostat kanseri riskinin azalabileceği hipotezi ortaya konmuştur (9). Obez erkeklerde prostat kanserinin daha az olmasının bir nedeni de tanı koymadaki zorluk olabilir. Obez erkeklerde daha geniş plazma hacminden kaynaklanan hemodilüsyona bağlı PSA seviyesinin daha düşük olması prostat kanseri için daha az biyopsi yapılmasına yol açabilir (10).

Intraabdominal yağ dokusu total yağ dokusunun %10'unu oluşturur. Subkutan yağ dokusundan ve periferik yağ dokusundan metabolik olarak daha aktiftir ve kardiyovasküler hastalık ve diyabet ile daha yakından ilişkilidir. Maclnnis ve arkadaşları santral obezite ile prostat kanseri ilişkisini içeren 4 kohort ve 5 vaka kontrol çalışmasında tahmini riski 1,03 bulmuştur (11). 63 prostat kanseri ve 63 kontrol hastası ile yapılan bir çalışmada, tomografi ile abdominal yağ oranı ölçülmüş ve prostat kanseri grubunda anlamlı derece fazla bulunmuştur (12).

“Obezite yağın vücutta yoğun birikimi ve depolanması ile karakterizedir. Obezite dünya genelinde epidemik olarak yayılmaktadır ve birçok kanserin oluşumu ile bağlantılıdır (5). Günümüzde prostat kanseri insidansı, düşük insidanslı Çin, Japonya gibi Asya ülkelerinde dahi artmaktadır.”



Tanı esnasında prostat kanseri evreleri göz önüne alındığında obezite ile artmış agresif hastalık ve azalmış non agresif hastalık riski ile bağlantılı bulan çalışmalar mevcuttur. Gong ve arkadaşları 1936 prostat kanserli hastayı içeren prostat kanseri önleme çalışmasında %18 azalmış düşük grade prostat kanseri ve %29 artmış yüksek grade prostat kanseri bulmuştur (13). Rodriguez ve arkadaşları 5252 prostat kanserli ve 69.991 kontrol içeren geniş kohort çalışmasında %16 azalmış düşük grade prostat kanseri ve %22 artmış yüksek grade prostat kanseri bulmuştur (14). Bunlara karşılık Porter ve arkadaşları vaka kontrol çalışmalarında obez erkeklerde hem total hem de ilerlemiş prostat kanseri oranının azaldığını belirtmiştir (15). Artmış agresif hastalıkla yüksek östradiol, insülin, serbest IGF-1 ve leptin seviyesi ve düşük testosteron ve adinopektin seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (16).

Bizim yaptığımız bir çalışmada ise; 96 prostat kanseri bulunan 300 hastalık popülasyonda VKİ <25, VKİ 25,1- 27,5, VKİ 27,6- 30, VKİ >30 olan gruplarda prostat kanseri görülme sıklığında istatistiksel fark görülmedi. Ayrıca VKİ <25, VKİ 25,1- 27,5, VKİ 27,6- 30, VKİ >30 olan gruplarda Gleason skorları 7 ve üstünde olan hastalarla, 7' nin altında olan hastalar karşılaştırılmış; iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (17).

Leptin adipositlerce üretilen obez hastalarda yüksek olarak bulunan bir hormondur. Leptin prostat kanseri hücrelerinin progresyonunda etkilidir (18). Serum leptin seviyesi ile prostat kanseri ilişkisini araştırılan 2 prospektif 5 vaka kontrollü çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (19). Ribeiro ve arkadaşları da leptin üretimi ve sekresyonu ile bağlantılı olan leptin gen polimorfizmini, prostat kanseri riski ve kısmen ilerlemiş hastalıkla bağlantılı bulmuşlardır (20).

Obezite azalmış serum adinopektin seviyesi ile birliktedir. Brakenhielm ve arkadaşları adinopektinin antianjiyotik özellik gösterdiğini, böylece düşük antianjiyotik aktivite ile artmış anjiyogenezin potansiyel tümör gelişimi ile sonuçlanabileceğini bildirmişlerdir (21). Düşük adinopektin seviyesi ile ilerlemiş hastalık ve yüksek grade prostat kanseri arasında bağlantı saptanmıştır (22).

Prostat kanseri etiolojisinde öne sürülen faktörlerden biride IGF-1 yüksekliğidir. Serbest veya biyoaktif IGF-1 seviyesi yüksekliği ile obezite arasında bağlantı bulunmuştur. IGF-1 potent polipeptid bir hormondur. IGF-1 hem androjen bağımlı hemde androjen bağımsız prostat kanseri hücrelerinin gelişimini invitro olarak uyarmaktadır (23). Shi ve arkadaşları yüksek IGF-1 seviyesi yüksek grade prostat kanseri riski ile birlikte olduğunu bulmuşlardır (24).

Günümüzde prostat kanseri ile VKİ arasındaki ilişki yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bununla birlikte literatürdeki sonuçlar çok çelişkilidir. Meta analizler obezitenin prostat kanseri riskinde minimal artışla birlikte olduğunu belirtmektedir.

C. Hiperkolesterolemi ve prostat kanseri

Obezite insidansında artış hiperkolesterolemi insidansı ile paralellik gösterir. Obezite ile total kolesterol, LDL, VLDL seviyelerinde yükselme ve HDL seviyesinde azalma izlenir. Vücut ağırlığında her %10'luk artış kolesterol seviyelerinde 10-15 mg/dl artışa yol açmaktadır

Hiperkolesterolemi ile prostat kanseri arasındaki pozitif bağlantı konusunda kanıtlar çok sınırlıdır. İlk kez 1942 yılında Swyer prostatik adenomlar içindeki kolesterol içeriğinin normal prostat dokusundan fazla olduğunu

göstermiştir (25). Bu çalışmadan sonra, bir çok laboratuvar çalışması benign ve malign prostat dokularında, prostatik doku ve sekresyonlardaki kolesterol seviyelerindeki yüksekliği desteklemiştir. Kolesterol ile prostat kanseri arasındaki diğer ilişki kolesterolün androjenlerin de içinde bulunduğu steroid hormonların temel bileşeni olmasıdır.

Magura ve arkadaşları hiperkolesterolemi ile prostat kanseri arasında anlamlı bağlantı saptamışlardır. Prostat kanseri grubunda %44, kontrol grubunda ise %33 hastada kolesterol seviyesi 200 mg/dl'den yüksek bulunmuştur. Ayrıca kolesterol parametreleri ile prostat kanseri arasında ilişki araştırılmış, kolesterol seviyesi 5.17 mmol'den (200 mg/dl), LDL seviyesi 3.33 mmol'den (130 mg/dl) yüksek ve HDL seviyesi 1.03 mmol'den (40 mg/dl) düşük hastalarda prostat kanseri sıklığı arttığını bulmuşlardır. Ayrıca Magura ve arkadaşları hiperkolesterolemili hastalarda yüksek grade prostat kanserlerinin (Gleason \geq 7) daha sık olduğunu saptamıştır (26).

Bravi ve arkadaşları da özellikle 65 yaş üstünde daha belirgin olmak üzere prostat kanseri ile hiperkolesterolemi (200 mg/dl) arasında ilişki saptamışlardır (27) Prostat kanseri grubunda %28,1, kontrol grubunda ise %18.7 hastada kolesterol seviyesi 200 mg/dl'den yüksek bulunmuştur. Her iki çalışmada da önemli sayıda hasta popülasyonu içermesine rağmen vaka kontrol çalışmalarıdır. Bu çalışmaların tersine Hiatt ve arkadaşları kolesterol yüksekliği ile prostat kanseri arasında ilişki saptamamıştır (28).

Bizim yaptığımız çalışmada ise total kolesterol, VLDL, LDL, HDL seviyesi ile prostat kanseri arasında ilişki bulunamadı. Ayrıca

“Waters ve arkadaşları prospektif ve 5 etnik grup üzerinde yapılan çalışmalarında diyabetik erkeklerde %20 daha düşük prostat kanser riski saptanmıştır. Diyabetin ilerleyen dönemlerinde hasta hipoinsülinemik duruma geldikçe diyabetin koruyuculuk etkisi ön plana çıkmakta ve hastalık süresi arttıkça koruyuculukta artmaktadır (30).”

kolesterol seviyeleri ile Gleason skorları 7 ve üstünde olan hastalarla, 7'nin altında olan hastalar karşılaştırılmış; kolesterol seviyelerinin kanser ayrımını etkilemediği saptanmıştır (17).

Cyrus ve arkadaşları ise hiperkolesterolemi olan hastalarda PSA seviyesinin normal kolesterollü hastalara göre daha yüksek olduğunu ve statinlerin kullanılması ile bu hastalarda PSA seviyelerinin düştüğünü rapor etmiştir (29).

Hiperkolesterolemi ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran literatürde çok sınırlı yayın mevcuttur. Bu ilişkiyi daha açık ortaya koyabilmek için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

D. Diyabet ve prostat kanseri

Literatürde prostat kanseri ile diyabet arasında negatif ilişki gösteren çalışmalar mevcuttur. Waters ve arkadaşları prospektif ve 5 etnik grup üzerinde yapılan çalışmalarında diyabetik erkeklerde %20 daha düşük prostat kanser riski saptanmıştır. Bu koruyucu özellik tip 2 diyabetin süresi arttıkça daha da artmaktadır. diyabetin başlangıcında insülin düzeylerindeki artışın growth faktörlerde (IGF-1 gibi) artışa neden olması ve bununda prostat kanseri gelişimini uyarması olabilir. Diyabetin ilerleyen dönemlerinde hasta hipoinsülinemik duruma geldikçe diyabetin koruyuculuk etkisi ön plana çıkmakta ve hastalık süresi arttıkça koruyuculukta artmaktadır (30).

Obez erkekler artmış insülin seviyesine sahiptir. İngiltere, İsveç ve Çin'de yapılmış 5 çalışma serum insülin veya c-peptid seviyesi ile prostat kanseri ilişkisini araştırmıştır.(19) Giovannucci ve arkadaşları 3270 prostat kanseri hastasında c-peptid seviyesini ölçmüş ama bağlantı bulamamıştır (31). Hubbard ve arkadaşları 87 prostat kanseri hastasını içeren prospektif bir çalışmada glikoz ve insülin düzeyleri ile prostat kanser riski arasında bağlantı bulmamıştır (32).

İnsülin sinyal yolağı (INS), insülin reseptör substratı (IRS) genlerindeki polimorfizmi araştıran 3 vaka kontrollü çalışma yüksek grade prostat kanserli hastalarda daha fazla olmak üzere prostat kanseri riskinde 2,8 kat artışla bağlantılı bulunmuştur.(33) Küçük vaka kontrollü bir çalışmada da INS Pstl CC genotipinin prostat kanser riski ile %74 artışla bağlantılı bulunmuştur (35). Aynı belirteç diyabetlilerde daha fazla olmak üzere prostat kanseri riskinde %59 artışla bağlantılıdır (34). Bu çalışmalar insülin sinyal yolağı genlerindeki varyantların prostat kanserine neden olabileceğini düşündürmektedir.

Avrupa'da yapılan klinik çalışmalarda tip 2 diyabetik hastalarda %20 daha az prostat

“İlk kez 1942 yılında Swyer prostatik adenomlar içindeki kolesterol içeriğinin normal prostat dokusundan fazla olduğunu göstermiştir (25). Bu çalışmadan sonra, bir çok laboratuvar çalışması benign ve malign prostat dokularında, prostatik doku ve sekresyonlardaki kolesterol seviyelerindeki yüksekliği desteklemiştir. Kolesterol ile prostat kanseri arasındaki diğer ilişki kolesterolün androjenlerin de içinde bulunduğu steroid hormonların temel bileşeni olmasıdır.”

kanseri saptamıştır. İnsülin ve c-peptid ile ilgili olumsuz sonuçlara rağmen insülin sinyal yolağı (INS), insülin reseptör substratı (IRS) içeren farklı genlerden alınan sonuçlar daha tutarlıdır ve prostat kanseri etiolojisinde insülin rezistansının rolüne destek verir

E. Metabolik sendrom ve prostat kanseri

Metabolik sendromun tüm parametrelerini içeren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Tande ve arkadaşları 6429 kişilik 385 prostat kanserini kapsayan Amerikan çalışmasında metabolik sendromun 3 veya daha fazla bileşenini içeren hastalarda %23 daha az prostat kanseri geliştiğini raporlamıştır (36). Diyabet metabolik bileşenlerinden birisidir ve risk azalmasının nedeni olabilir. Non diyabetik metabolik sendromun 2 bileşenine sahip hastalarda metabolik sendrom olmayan hastalara göre %37 artmış riski sahip saptanmıştır (36).

Tersine Laukkanen ve arkadaşları 1880 kişilik çalışmalarında ortalama 13 yıllık takip sonucunda prostat kanseri gelişimi metabolik sendromlu hastalarda 1,9 kat daha fazla bulunmuştur. Bu oran vücut kitle indeksi 27'in üstünde olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (37). Lund Haheim ve arkadaşları da metabolik sendromlu hastalarda %94 artmış risk tanımlamıştır (38).

Hammarsten ek olarak 299 prostat kanseri hastasının klinik takibi ile ilgili bir çalışmada

prostat kanserinden ölen hastaların daha obez, daha yüksek vücut kitle indeksli, bel çevresi ölçülerinin ve sistolik kan basınçlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (39).

Martin ve arkadaşları tarafından 29.364 kişiyi metabolik sendrom ve prostat kanseri insidansı ve mortalitesini araştırmak için ortalama 9.3 yıllık takibe almıştır. Sonuçta diyastolik kan basıncında 12 mm Hg artış prostat kanserinde %8'lik artışla bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca bel çevresindeki 9.4 santimetrelilik artış artış lokalize prostat kanserinde %16 artış ile birlikteken ileri evre kanserle bağlantı bulunmamıştır. Vücut kitle

indeksi, bel/kalça oranı total / HDL kolesterol düzeyi, glikoz düzeyi, mevcut metabolik faktörlerin sayısı ile prostat kanseri arasında ilişki saptanmamıştır (40).

Sonuç olarak metabolik sendromun tüm bileşenlerini içeren sadece bir kaç çalışma vardır. Metabolik sendromun bir veya 2 bileşeninin varlığının metabolik sendromu yansıtip yansıtmadığı da belirsizdir.

F. Sonuç

1. Meta analizler obezitenin prostat kanseri riskinde minimal artışla birlikte olduğunu belirtmektedir.

Kaynaklar

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA ; 285:2486-2497, 2001
2. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Vol. 52. Geneva: WHO; 1999.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002 Jan 16;287(3):356-9
4. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başşuçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş; 30:8-15, 2002
5. Calle EE, Rodriguez C, Walker TK, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003;348: 1625-1638.
6. Van Roermund JG, Witjes JA. The impact of obesity on prostate cancer. World J Urol 2007;25: 491-497.
7. Engeland A, Tretli S, Bjørge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. Br J Cancer. 2003;89(7):1237-42
8. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Cancer Causes Control. 2006 ;17(8):989-1003
9. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ, "et al". Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. J Natl Cancer Inst 2003;95: 1240-1244.
10. Buschemeyer WC, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. Eur Urol 2007;52: 331-343.
11. MacInnis RJ, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Body size and composition and prostate cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12(12):1417-21
12. von Hafe P, Pina F, Perez A, Tavares M, Barros H. Visceral fat accumulation as a risk factor for prostate cancer. Obes Res 2004;12: 1930 -5.
13. Gong Z, Neuhauser ML, Goodman PJ, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:1977- 83.

14. Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:63-9.
15. Porter MP, Stanford JL. Obesity and the risk of prostate cancer. Prostate 2005; 62:316 -21.
16. Buschemeyer WC, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. Eur Urol 2007;52: 331-343.
17. Ozari M, Toktas C., Tuncay O.L., Sınık Z., Turan T., Aybek Z., Eskicorapci S.Y. Could hypercholesterolemia and high body mass index be a risk factor for prostate cancer? Eur Urol Suppl 2009;8(4):275
18. Saglam K, Aydur E, Yılmaz M, Goktas S. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. J Urol 2003;169:1308-11.
19. Ann W Hsing, Lori C Sakoda, and Streamson C Chua Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. Am J Clin Nutr 2007;86(suppl):843S-57S.
20. Ribeiro R, Vasconcelos A, Costa S, et al. Overexpressing leptin genetic polymorphism (-2548 G/A) is associated with susceptibility to prostate cancer and risk of advanced disease. Prostate 2004;59:268 -74.
21. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, et al. Adiponectin induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:2476-81.
22. Freedland SJ, Sokoll LJ, Platz EA, et al. Association between serum adiponectin, and pathological stage and grade in men undergoing radical prostatectomy. J Urol 2005;174:1266-70.
23. Iwamura M, Sluss PM, Casamento JB, Cockett AT. Insulin-like growth factor I: action and receptor characterization in human prostate cancer cell lines. Prostate 1993;22:243-52.
24. Shi R, Berkel HJ, Yu H. Insulin-like growth factor-I and prostate cancer: a meta-analysis. Br J Cancer 2001;85: 991-6.
25. Swyer G. The cholesterol content of normal enlarged prostates. Cancer Res 1942;2: 372-375.
26. Magura L, Blanchard R, Hope B, Beal JR, Schwartz GG, Sahmoun AE. Hypercholesterolemia and prostate cancer: a hospital-based case-control study. Cancer Causes Control 2008 Aug 13.
27. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Montella M, "et al". Self-reported history of hypercholesterolemia and gallstones and the risk of prostate cancer. Ann Oncol 2006;17: 1014-1017.

2. Hiperkolesterolemi ile prostat kanseri arasındaki ilişki net değildir. Bu konu ile ilgili prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Literatürdeki çalışmalar diyabetik hastalarda prostat kanserinin daha az oranda görüldüğünü saptamıştır.

4. Metabolik sendromu ve prostat kanseri ilişkisi net olarak ortaya konulmamıştır. Metabolik sendromun tüm bileşenlerini içeren araştırılan sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların sonuçları net değildir.

28. Hiatt RA, Fireman BH. Serum cholesterol and the incidence of cancer in a large cohort. J Chronic Dis 1986;39: 861-870.
29. Cyrus-David MS, Weinberg A, Thompson T, Kadmon D. The effect of statins on serum prostate specific antigen levels in a cohort of airline pilots: a preliminary report. J Urol 2005;173: 1923-1925.
30. 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 Apr 15;169(8):937-45. Epub 2009 Feb 24
31. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Willett WC. Height, predictors of C-peptide and cancer risk in men. Int J Epidemiol 2004;33:217-25.
32. Hubbard JS, Rohrmann S, Landis PK, et al. Association of prostate cancer risk with insulin, glucose, and anthropometry in the Baltimore longitudinal study of aging. Urology 2004;63:253- 8.
33. Neuhausen SL, Slattery ML, Garner CP, Ding YC, Hoffman M, Brothman AR. Prostate cancer risk and IRS1, IRS2, IGF1, and INS polymorphisms: strong association of IRS1 G972R variant and cancer risk. Prostate 2005;64:168 -74.
34. Claeys GB, Sarma AV, Dunn RL, et al. INSPstl polymorphism and prostate cancer in African-American men. Prostate 2005;65:83-7.
35. Ho GY, Melman A, Liu SM, et al. Polymorphism of the insulin gene is associated with increased prostate cancer risk. Br J Cancer 2003;88:263-9.
- 36- Tande AJ, Platz EA, Folsom AR. The metabolic syndrome is associated with reduced risk of prostate cancer. Am J Epidemiol 2006;164:1094-102.
37. Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, Pukkala E, Hakkarainen A, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1646 -50.
- 38- Lund Haheim L, Wisloff TF, Holme I, Nafstad P. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. Am J Epidemiol 2006;164:769 -74.
- 39- Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, haemodynamic, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with high-stage and high-grade clinical prostate cancer. Blood Press 2004;13(1):47-55.
40. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TI. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. Cancer Causes Control. 2009 Mar 11.