

The Effect of Diabetes Mellitus on Serum Level of Prostate Specific Antigen

Mohammad Hossein Izadpanahi¹, Parisa Manavi^{2*}, Farshid Alizadeh¹, Mehrdad Mohammadi¹,
Mohammad Hatf Khorrami³, Ehsan Adineh²

1. Associate Professor, Department of Urology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3. Professor, Department of Urology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Article Information

Article History

Received: 2021/02/11

Accepted: 2021/07/07

Available online: 2021/09/04

JUR 2020; 4(2):52-58

DOI: [10.30699/acadpub.jru.4.2.52](https://doi.org/10.30699/acadpub.jru.4.2.52)

Use your device to scan
and read the article online



Corresponding Author

Parisa Manavi,
Medical Student, School of
Medicine, Isfahan University of
Medical Sciences, Isfahan, Iran

Email:

parinaz.manavi@gmail.com

Abstract

Background and Objective: The aim of this study was to assess the effect of diabetes mellitus on Prostate Specific Antigen (PSA) serum levels among diabetic males without urinary tract complaints.

Methods: This is a case-control study conducted on 75 diabetic cases and 75 age-matched non-diabetic ones in 2016-17. Patients' demographics including age, duration of diabetes mellitus, presence of diabetic nephropathy, serum PSA (total and free) were recorded and cases were compared with controls.

Results: Diabetic patients and controls were not statistically different regarding their age ($P=0.61$). Level of total and free PSA and their ratio were significantly less in diabetic group ($P<0.001$). Pearson coefficient correlation test showed no statistical association between duration of diabetes mellitus with PSA indices ($P>0.05$). There was significant association between HbA1C with total and free PSA and their ratio. Insulin therapy was in association with total and free PSA and their ratio ($P<0.05$) but oral remedies were not ($P>0.05$).

Conclusion: Diabetic persons have lower levels of all PSA indices. Findings of this study showed inverse statistical association of HbA1C with PSA indices while no association was found with duration of diabetes. PSA indices were significantly lower among patients under insulin therapy but no difference was found considering routine oral therapies.

Keywords: Diabetes mellitus; Prostate specific antigen; Diabetic nephropathy; Prostate cancer; Benign prostate hyperplasia



Copyright © 2021, This is an original open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License which permits copy and redistribution of the material just in noncommercial usages with proper citation.

How to cite this article:

Izadpanahi M H, Manavi S P, Alizadeh F, Mohammadi M, Khorrami M H, Adineh E. The Effect of Diabetes Mellitus on Serum Level of Prostate Specific Antigen. J Res Urol. 2020; 4 (2) :52-58
<http://urology.umsha.ac.ir/article-1-78-en.html>

[BibTeX](#) | [RIS](#) | [EndNote](#) | [Medlars](#) | [ProCite](#) | [Reference Manager](#) | [RefWorks](#)

مواد و روش‌ها

این تحقیق از نوع مطالعه مورد-شاهدی غیرتصادفی است که روی ۷۵ فرد دیابتی و ۷۵ فرد بدون ابتلا به دیابت با سن و سال مشابه در بیمارستان الزهرا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال‌های ۱۳۹۵ تا ۹۶ پیاده‌سازی شد.

معیارهای ورود به تحقیق عبارت بود از: بیماران مرد دیابتی که بین ۵۰ تا ۸۰ سال سن داشتند، حداقل یک سال از تشخیص بیماری آن‌ها گذشته بود، هیچ بیماری متابولیکی اعم از چاقی، اختلالات سوء جذب، اختلالات متابولیسم لیپید نداشتند، و سطوح PSA آن‌ها کم‌تر از ۴ نانوگرم در میلی‌لیتر بود و معیارهای خروج از تحقیق عبارت بود از: بیماران دیابتی که علائم هیپرپلازی خوش خیم پروستات (به‌عنوان مثال، علائم دستگاه ادراری تحتانی، فوریت ادراری، بی‌اختیاری ادرار، تکرر ادرار و دیسوری یا سوزش ادرار) داشتند، هر گونه سابقه سرطان پروستات، سابقه بیماری‌های اخیر دستگاه ادراری و افرادی که حاضر به شرکت در مطالعه نبودند.

پس از اخذ کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره ۳۹۶۸۶۰، اطلاعاتی در مورد فرآیند تحقیق در اختیار بیماران مشارکت‌کننده قرار داده شد. سپس، در مورد محرمانه ماندن اطلاعات بیماران به آن‌ها، اطمینان داده شد و از آن‌ها درخواست شد که رضایت کتبی برای شرکت در مطالعه، ارائه دهند.

بیماران از طریق نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و سپس افراد سالم هم‌سان با بیماران؛ به‌صورت غیرتصادفی انتخاب شدند. اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، مدت زمان تشخیص دیابت و وجود نفروپاتی دیابتی در یک چک‌لیست ثبت شد. نفروپاتی دیابت بر اساس معیارهای معرفی شده از انجمن دیابت آمریکا بود [۱۲].

سپس، تمام افراد برای نمونه‌گیری خون به آزمایشگاه هدف فرستاده شدند و نمونه‌های آن‌ها براساس آنتی‌ژن اختصاصی پروستات سرمی (PSA) کل و آزاد با استفاده از تکنیک الیزا (شرکت مونوباند؛ آمریکا) بررسی شدند. سپس، نسبت PSA آزاد به PSA کل اندازه‌گیری شد. داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) تجزیه و تحلیل شدند. داده‌های

DM ریسک بسیار بالایی از ابتلا به سرطان‌های پانکراس، کبد و کولون دارند [۳].

برخلاف یافته‌های قبلی در مورد بدخیم‌ها در اعضای مختلف بدن، مطالعات جدید حاکی از آن هستند که دیابت ملیتوس ممکن است، نقش محافظت‌کننده در برابر ابتلا به سرطان پروستات داشته باشد [۴، ۵]. در این راستا، حتی برخی از مطالعات نشان داده‌اند که بیماران دیابتی که به‌تازگی تشخیص داده شده‌اند؛ در مقایسه با افرادی که سال‌ها ست به این بیماری مبتلا هستند، در معرض خطر بالایی از ابتلا به سرطان پروستات قرار دارند [۶]. این فرضیه با توجه به سطوح بالای فاکتور رشد شبه‌انسولین ۱ (IGF-1) و انسولین در مراحل اولیه دیابت در مقایسه با سطوح پایین IGF-1 و تستوسترون در کنار سطوح سرمی بالای استروژن در پیشرفت دیابت بوده است [۷، ۸]. اخیراً چند مقاله در این زمینه، کاهش سطح سرمی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در بیماران دیابتی را نشان داده‌اند [۲، ۹، ۱۰]؛ اگر چه داده‌ها روی اثر پیشگیری‌کننده بیماری دیابت ملیتوس در سرطان پروستات، در ضد و نقیض می‌باشد [۴-۶].

آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA^۲) یک گلیکوپروتئین است که اساساً توسط سلول‌های اپیتلیال پروستات ایجاد و به جریان خون منتقل می‌شود. تغییر در ترشح PSA بیش‌تر تحت تأثیر سطوح آندروژن قرار دارد [۱۰]. سطوح سرمی PSA معمولاً در عفونت‌های پروستات، وضعیت التهابی، تورم و بدخیمی‌ها افزایش می‌یابد. این آنتی‌ژن یکی از گام‌های ابتدایی برای بررسی هیپرپلازی خوش خیم پروستات و بدخیمی است [۱۱].

اثر دیابت بر سطح سرمی PSA در میان مردان مبتلا به دیابت بدون سرطان پروستات و علائم هیپرپلازی پروستات خوش‌خیم هنوز نامشخص است. در اینجا، هدف از این مطالعه، بررسی اثر دیابت روی سطوح سرمی PSA در میان مردان مبتلا به دیابت است که مشکلی در دستگاه ادرار گزارش نداده‌اند.

² Prostate-specific antigen

¹ Insulin-like growth factor 1

دیگر شامل متفورمین (۴۰٪) و گلی بن کلامید می‌شد (۳۲٪).
 ۵۲٪ از بیماران هم مبتلا به نوروپاتی دیابتی بودند.
 آزمون همبستگی ضریب پیرسون نبود رابطه معنی‌دار
 بین مدت زمان دیابت و شاخص‌های PSA را نشان می‌داد
 ($P > 0.05$) درحالی‌که، ارتباط معنی‌داری
 بین HbA1c^۱ با PSA کل و آزاد نیز وجود داشت
 ($P = 0.005$, $r = -0.32$) یافته‌های بیش‌تر در جدول
 ۲ ارائه شده‌است.

ارزیابی رابطه بین نوع درمان بیماران دیابتی با

توصیفی به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شدند. برای
 تجزیه و تحلیل، از آزمون تی مستقل و آزمون همبستگی
 پیرسون استفاده شد و مقدار P -value < 0.05 به‌عنوان سطح
 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۷۵ بیمار مبتلا به دیابت با میانگین
 سنی $77/7 \pm 57/7$ سال (در محدوده ۷۰-۵۰ سال) به‌عنوان
 گروه مورد و ۷۵ فرد غیردیابتی با میانگین سنی $1/7 \pm$

جدول ۱. مشخصات آزمایشگاهی شرکت‌کنندگان در تحقیق

P-value	بیماران دیابتی		متغیرها
	میانگین \pm انحراف استاندارد	بیماران غیر دیابتی	
<0.001	1.63 \pm 0.40	2.36 \pm 0.91	PSA کل (نانوگرم در میلی لیتر)
<0.001	0.20 \pm 0.14	0.47 \pm 0.32	PSA آزاد (نانوگرم در میلی لیتر)
<0.001	0.11 \pm 0.04	0.18 \pm 0.08	نسبت PSA کل به PSA آزاد
<0.001	9.36 \pm 2.35	5.67 \pm 0.33	سطح هموگلوبین A1C

جدول ۲. آزمون همبستگی ضریب پیرسون با در نظر گرفتن مدت زمان دیابت ملیتوس و هموگلوبین A1C با شاخص‌های PSA

نسبت PSA آزاد به PSA کل	PSA آزاد	PSA کل	مدت زمان ابتلا به دیابت ملیتوس
P-value=0.98 R=-0.002	P-value=0.82 R=-0.02	P-value=0.74 R=-0.03	
P-value<0.001 R=-0.41	P-value<0.001 R=-0.40	P-value<0.001 R=-0.41	سطح هموگلوبین A1C

شاخص‌های PSA حاکی از آن است که رابطه معنی‌داری بین
 درمان انسولین با PSA کل و آزاد وجود دارد؛ اما هیچ یافته
 آماری در رابطه با درمان‌های دیگر گزارش نشده است.
 نوروپاتی دیابت با هیچکدام از شاخص‌های ارزیابی رابطه‌ای
 ندارد (جدول ۳).

بحث

بر اساس یافته‌های قبلی، اضافه‌وزن و دیابت، به‌طور
 مستقل با سطوح پایین PSA ارتباط دارند. این دو فاکتور
 روی هم‌رفته با بیش از چهار درصد از PSA سرمی در مقایسه

۵۹/۱۳ سال (در محدوده ۷۸-۵۰ سال) در گروه کنترل
 بررسی شدند. مقایسه دو گروه با توجه به سن آن‌ها هیچ
 تفاوتی نشان نداد ($P = 0.61$).

جدول ۱ وضعیت شاخص‌های PSA را در دو گروه نشان
 می‌دهد. بر اساس این جدول، سطح سرمی PSA آزاد و کل و
 نسبت آن‌ها به‌طور معنی‌داری بین دو گروه تفاوت دارد
 ($P < 0.001$).

مدت زمان ابتلا به بیماری دیابت ملیتوس در بیماران
 دیابتی $5/39 \pm 12/45$ بود (محدوده: ۲-۳۲ سال). اکثر
 بیماران، تحت درمان با انسولین (۶۹،۳٪) بودند و درمان‌های

¹ Hemoglobin A1c

در بیماران مبتلا به دیابت می‌توان کاهش آندروژن و همچنین کاهش سطح تستوسترون به دنبال پیشرفت دیابت را نام برد. همچنین بیماری دیابت با اثر گذاشتن روی کلیه مختل، می‌تواند سطح سرمی PSA را تغییر دهد [۸-۱۱، ۱۳]. کاهش سطح تستوسترون در اثر مصرف داروهای خوراکی

با مردان غیردیابتی با وزن طبیعی رابطه دارند. این واقعیت را می‌توان به سطوح پایین آندروژن موجود در افراد دیابتی نسبت داد [۸]. بر اساس اطلاعات موجود در پایگاه‌های علمی، این اولین مطالعه‌ای است که به بررسی ارتباط بین دیابت نوع ۲ و شاخص‌های PSA در ایران می‌پردازد.

جدول ۳. بررسی ارتباط شاخص‌های PSA با نوع درمان و نروپاتی دیابتی

نسبت PSA آزاد به کل PSA	PSA آزاد	PSA کل		
نوع درمان				
0.10±0.04	0.17±0.13	1.54±0.40	بلی	انسولین
0.13±0.04	0.26±0.14	1.81±0.46	خیر	
0.01	0.01	0.005	P-value	
0.11±0.04	0.20±0.11	1.61±0.45	بلی	متفورمین
0.11±0.05	0.21±0.16	1.65±0.44	خیر	
0.92	0.70	0.66	P-value	
0.11±0.04	0.19±0.11	1.65±0.34	بلی	گلی‌بن‌کلامید
0.11±0.05	0.21±0.15	1.63±0.44	خیر	
0.55	0.61	0.85	P-value	
0.12±0.05	0.22±0.14	1.66±0.42	بلی	نروپاتی دیابتی
0.11±0.04	0.19±0.14	1.60±0.39	خیر	
0.28	0.36	0.56	P-value	

بیماری دیابت همچون متفورمین رخ می‌دهد که خود می‌تواند باعث کاهش سطح PSA در بیماران شود [۱۴].

سایر تحلیل‌های آماری در این تحقیق حاکی از رابطه معکوس معنی‌داری بین HbA1c به‌عنوان مهم‌ترین کوتاه‌ترین فاکتور کنترل قند خون با سطوح سرمی کل و آزاد PSA بود. این همبستگی به‌طور مکرر توسط نویسندگان دیگر نیز ارائه شد [۱۱، ۱۴، ۱۵]. در مقابل، Ohwaki و همکاران، تحقیقی در طول یک سال راجع به ارتباط سطوح سرمی PSA و شاخص‌های آنتروپومتری در میان بیش از ۵۰۰۰ مرد ژاپنی سالم انجام دادند و رابطه مستقیم و معنی‌داری بین سطح سرمی PSA و HbA1c (۱۵) حاصل شد. بر اساس مطالعه Ohwaki و همکاران به هنگام تعدیل کردن فاکتورهای سن، میزان شاخص توده بدنی؛ افزایش سطح سرمی PSA و هموگلوبین با هم رابطه مستقیم داشت؛

در این مطالعه، سطوح بسیار پایینی از همه شاخص‌های PSA شامل PSA کل، PSA آزاد و نسبت آن‌ها در مردان دیابتی در مقایسه با افراد غیردیابتی یافت شد. هر چند یافته‌های ما روی موردهای (افراد) دیابتی بدون هیچ علائم مرتبط با پروستات، بدخیمی یا عفونت انجام شد؛ آن‌ها با مطالعات قبلی در رابطه با انواع جمعیت‌های مطالعاتی هم‌سان بودند. Chen و همکاران در مطالعه خود دریافتند که سطوح سرمی PSA افراد مبتلا به دیابت به‌طور معنی‌داری پایین و در نتیجه احتمال ابتلا به سرطان پروستات در آن‌ها کم است [۹]. نتایج مطالعه Fukui و همکاران نیز حاکی از نتایج مشابهی بود [۱۳]. این ارتباط معکوس در مطالعه Al-Asadi و همکارانش نشان داده شد که تحقیق آن‌ها نیز روی جمعیت مشابهی در عراق انجام شد [۲]. از آن جایی که PSA به‌وسیله آندروژن تنظیم می‌شود، از علل کاهش PSA در سطح سرمی

انسولین و مدت زمان ابتلا به بیماری رابطه مستقیمی با سطح سرمی PSA وجود داشت [۲]. این نتیجه مورد توجه Müller و همکاران نیز قرار گرفت (۱۴). درمان با انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ آخرین گام است که حاکی از شدت دیابت، مقاومت به انسولین و کاهش سطوح انسولین آزاد شده است.

آخرین یافته تحقیق ما در مورد رابطه سطوح PSA با نفروپاتی دیابتی است که هیچ رابطه‌ای مشاهده نشد. این یافته با نتیجه مطالعه Sarma و همکاران همخوانی دارد [۱۱]. ارزیابی‌های بیش‌تر با توجه به پیامدهای میکرو و ماکروواسکولار ناشی از ارتباط دیابت با بیماری‌های مرتبط با پروستات توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس مطالعه کنونی، افراد مبتلا به دیابت، دارای سطوح پایین‌تری از شاخص‌های PSA هستند. یافته‌های این مطالعه حاکی از ارتباط آماری معکوس HbA1c با شاخص‌های PSA بود؛ در حالیکه هیچ ارتباطی با مدت زمان ابتلا به دیابت مشاهده نشد. شاخص PSA به‌طور معنی‌داری در بیماران تحت درمان با انسولین نسبت به بیماران در روش‌های دیگر درمانی پایین‌تر بود، اگرچه تفاوت معناداری در سطح سرمی PSA بیماران با روش‌های درمانی معمولی خوراکی شامل گلی‌بن‌کلامید و متفورمین وجود نداشت.

سپاسگزاری

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است و با حمایت‌های معاونت پژوهشی انجام شد. بدین وسیله، از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

تعارض منافع

تعارض منافی وجود ندارد.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی انجام شده است (شماره ۳۹۶۸۶۰).

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه مصوب کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

به‌طوری که با افزایش یک واحد هموگلوبین ۵/۷ درصد سطح PSA افزایش پیدا می‌کرد [۸، ۱۰].

یافته‌های مربوط به مدت زمان ابتلا به دیابت با مطالعات قبلی متفاوت بود، چرا که ارتباطی بین مدت زمان تشخیص دیابت و سطوح سرمی شاخص‌های PSA مشاهده نشد. به‌عنوان مثال، Djavan و همکاران در سال ۲۰۰۱ و Giovannucci و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان دادند که ابتلای بلندمدت به دیابت با سطوح پایین RSA همراه است [۷، ۱۶]. فرضیه‌ها در این زمینه، از جمله غلظت تستوسترون و سطوح IGF-1 در بالا ارائه شد. مطالعاتی که از فرضیه غلظت پایین تستوسترون در میان افراد مبتلا به دیابت ملیتوس بلندمدت پشتیبانی می‌کنند، نظر خود را با توجه به تنظیم آندروژن PSA [۱۷، ۱۸] بیان می‌کنند؛ در حالیکه Fukui و همکاران و Mustafa و همکاران به‌طور جداگانه این فرضیه را زیر سؤال برده و بیان کردند که غلظت تستوسترون درون پروستات نقش بسیار مهم‌تری در مقایسه با غلظت‌های غیرچرخان دارند [۱۳، ۱۸]. فرضیه راتتر در مورد سطوح IGF-1 از سوی برخی از نویسندگان مورد توجه قرار گرفته است، زیرا IGF-1 به‌عنوان پروموتری برای رشد سلول‌های پروستات گزارش شده و به همین دلیل می‌توان رابطه مستقیم و معنی‌دار سطح سرمی PSA را با سطوح IGF-1 در نظر گرفت و با توجه به اثر طولانی مدت دیابت روی سطح IGF-1، می‌توان این رابطه معکوس را توجیه کرد [۱۶، ۱۹].

بیش‌تر یافته‌های مطالعه ما حاکی از آن بود که بیماران تحت درمان با انسولین دارای سطوح بسیار پایینی از PSA بودند؛ اما این ارتباط برای درمان با متفورمین و گلی‌بن‌کلامید یافت نشد. Al-Asadi و همکاران یافته‌های سطح سرمی PSA در بین ۷۰ بیمار و ۷۰ فرد سالم را گزارش کردند. آن‌ها مشاهده کردند که سطح سرمی PSA در بین افراد دیابتی از افراد سالم به‌طور معناداری کم‌تر است. همچنین آنالیزهای رگرشن نشان داد که سن، بیماری دیابت و اندکس توده بدنی فاکتورهای مجزای تأثیرگذار روی سطح سرمی PSA هستند. همچنین آن‌ها نشان دادند که در افراد سالم با افزایش سن و در افراد دیابتی با افزایش سن تا ۶۰ سالگی رابطه مستقیمی بین افزایش سن و افزایش سطح PSA وجود دارد. علاوه بر این، در افراد دیابتی شاخص توده بدنی، HbA1c، درمان با

References

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98. [DOI:10.1038/nrendo.2017.151] [PMID]
- Al-Asadi JN, Al-Naama LM, Abdul-Kareem MM, Mashkooor FC. Serum level of prostate-specific antigen in diabetic patients in Basrah, Iraq. *Niger Postgrad Med J*. 2017;24(4):240-4. [DOI:10.4103/npmj.npmj_174_17] [PMID]
- Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of US veterans with diabetes. *International journal of cancer*. 2011;128(3):635-43. [DOI:10.1002/ijc.25362] [PMID] [PMCID]
- Turner EL, Lane JA, Donovan JL, Davis MJ, Metcalfe C, Neal DE, et al. Association of diabetes mellitus with prostate cancer: nested case-control study (Prostate testing for cancer and treatment study). *Int J Cancer*. 2011;128(2):440-6. [DOI:10.1002/ijc.25360] [PMID]
- Xu H, Jiang HW, Ding GX, Zhang H, Zhang LM, Mao SH, et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk of different grade or stage: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(3):241-9. [DOI:10.1016/j.diabres.2012.12.003] [PMID]
- Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol*. 2005;161(2):147-52. [DOI:10.1093/aje/kwh334] [PMID]
- Djavan B, Waldert M, Seitz C, Marberger M. Insulin-like growth factors and prostate cancer. *World J Urol*. 2001;19(4):225-33. [DOI:10.1007/s003450100220] [PMID]
- Werny DM, Saraiya M, Gregg EW. Prostate-specific antigen values in diabetic and nondiabetic US men, 2001-2002. *Am J Epidemiol*. 2006;164(10):978-83. [DOI:10.1093/aje/kwj311] [PMID]
- Chen CB, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. Risk of prostate cancer across different racial/ethnic groups in men with diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med*. 2018;35(1):107-11. [DOI:10.1111/dme.13536] [PMID]
- Cvitkovic L, Pavlic-Renar I, Rocic B. prostate specific antigen and type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetol Croat*. 2001;30(4):121-24.
- Sarma AV, Hotaling J, Dunn RL, Cleary PA, Braffett BH, Kim C, et al. Poor glycemic control is associated with reduced prostate specific antigen concentrations in men with type 1 diabetes. *The Journal of urology*. 2015;193(3):786-93. [DOI:10.1016/j.juro.2014.08.115] [PMID] [PMCID]
- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-76. [DOI:10.2337/diacare.28.1.164] [PMID]
- 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(5):930-1. [DOI:10.2337/dc07-1962] [PMID]
- Fall K, Garmo H, Gudbjörnsdóttir S, Stattin P, Zethelius B. Diabetes mellitus and prostate cancer risk; a nationwide case-control study within PCBaSe Sweden. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2013;22(6):1102-9. [DOI:10.1158/1055-9965.EPI-12-1046] [PMID]
- 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(5):1350-6. [DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0794] [PMID]
- Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res*. 2003;35(11-12):694-704. [DOI:10.1055/s-2004-814147] [PMID]
- 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):BC04-7. [DOI:10.7860/JCDR/2015/11049.5381] [PMID] [PMCID]
- Mustafa M, Horuz R, Celik M, Kucukcan A. Is there an association between serum prostate-specific antigen values and serum testosterone levels in healthy men? *Korean journal of urology*. 2014;55(7):465-9. [DOI:10.4111/kju.2014.55.7.465] [PMID] [PMCID]
- Cohen P, Peehl DM, Rosenfeld RG. The IGF axis in the prostate. *Horm Metab Res*. 1994;26(2):81-4. [DOI:10.1055/s-2007-1000777] [PMID].