



Metabolik Sendrom ve Benign Prostat Hiperplazisi: Güncelleme

Metabolic Syndrome and Benign Prostate Hyperplasia: An Update

Dr. İlker Tinay, Dr. Hacı Murat Akgül, Dr. Yılören Tanıdır

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Günümüzde batı yaşam tarzının benimsenmesi ve buna paralel beslenme tarzının değişmesi, metabolik sendromun dünya üzerinde yaygınlaşmasına ve toplum sağlığını ilgilendiren epidemik bir hastalık şeklinde algılanmasına neden olmuştur. Metabolik sendrom (MetS) ve sonuçları hakkındaki yakın tarihli çalışmalar, MetS'in benign prostat hiperplazisi (BPH) ve alt üriner sistem semptomları üzerine etkilerinin farkındalığını artırmıştır. Bu derlemede; MetS tanımını, BPH patogenezinin olası basamaklarını ve MetS'in BPH patogenezindeki yerini özetledik. Yazının son bölümünde de, MetS'in BPH ve BPH tedavisindeki etkilerini güncel literatür ışığında hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla zenginleştirerek aktarmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, benign prostat hiperplazisi

Summary

The worldwide transition from a traditional to a Western-like lifestyle and nutrition habit caused the progression of metabolic syndrome (MetS) and now it is considered as a worldwide epidemic disease affecting public health. Recent studies on MetS and its sequelae increased the awareness of MetS on benign prostatic hyperplasia (BPH) and lower urinary tract symptoms. In this review, we discussed the definition of MetS, the possible steps in pathogenesis of BPH and the effect of MetS on BPH pathogenesis. Finally, we introduce recent animal and clinical studies that are reported the effects of MetS on BPH and BPH treatment.

Key Words: Metabolic syndrome, benign prostatic hyperplasia

Giriş

Gerald Reaven 1988 yılında Amerika Diyabet Birliği'ne hitaben yaptığı ve "Banting Lecture" olarak anılan ünlü konuşmasında; insülin direnci, hiperinsülinemi, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve azalmış yüksek-yoğunluklu-lipoprotein (HDL) olarak belirttiği aterosklerotik risk faktörlerinin bir arada görülmesini "sendrom X" olarak isimlendirmiştir (1). Takip eden yıllarda bu sendrom, "metabolik sendrom (MetS)" olarak isimlendirilmiş ve bozulmuş glikoz metabolizmasını, obeziteyi, bozulmuş veya değişmiş yağ dağılımını, hipertansiyonu, dislipidemi, otonomik-sempatik aşırı aktiviteyi ve inflamatuvar yanıtı (artmış C-reaktif protein gibi) içeren bir grup bulgunun bir arada görüldüğü bir hastalık kompleksi olarak tanımlanmıştır (2).

Bu ünlü konuşmadan on yıl sonra Hammarsten ve ark. yaptıkları çalışmayla, diyabetik ve obez erkeklerin daha büyük prostat bezine sahip olduklarına dair klinik gözlemlerini doğrulamış ve MetS ile benign prostat hiperplazisi (BPH) arasındaki bağlantı hakkında literatürdeki ilk çalışmayı yayınlamışlardır (3). Takip eden süreçte bu ilişki birçok çalışmada irdelenerek BPH patogenezinin dair olası yeni açıklamalar sunulmuştur.

Bu derlemede, Üroonkoloji Bülteni'nin Aralık 2013 tarihli sayısında Dr. Türker ve Dr. Yazıcı'nın "Benign Prostat Hiperplazisi/Alt Üriner Sistem Semptomları Etiyolojisinde Metabolik Sendrom" isimli derlemeleri sonrası, MetS ile BPH arasındaki bağlantı üzerine yayınlanan yakın tarihli temel bilim ve klinik çalışmalar özetlenerek bilgilerimizin güncellenmesi hedeflenmiştir (4).

Metabolik Sendrom Tanımı

Farklı branş dernekleri tarafından değişik kriterlere göre tanımlanmış olsa da, MetS tanısı koymak için en sık kullanılan 2 tanımlama "National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III)" ve "International Diabetes Federation (IDF)" tanımlamalarıdır ve temelde bel çevresinin ölçümü ile belirlenen santral obeziteye odaklanan tanımlamalardır (1).

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) Patofizyolojisi ve Metabolik Sendromun Olası Yeri

Semptomlara neden olan BPH, yaşlanan erkek nüfusunda en sık rastlanan ürolojik hastalıktır ve 60'lı yaşlardaki erkeklerin yaklaşık

1/3'ünü, daha yaşlı erkeklerin ise neredeyse yarısını etkileyen bir durumdur (5).

Henüz tümüyle anlaşılamamış olsa da, BPH patofizyolojisinde ve progresyonunda öne sürülen olası mekanizmalar şunlardır (6):

1. Yaşlanma, BPH oluşumunda ve BPH'ye bağlı alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) ortaya çıkmasında en önemli risk faktörüdür. Yaşlanan erkeklerde; büyüme faktörleri yolağında etkilenmeler meydana gelir, aşırı bir doku yeniden şekillenmesi oluşur ve bu durum sonuçta prostatta büyümeye yol açar (7).

2. BPH patogenezi ve progresyonunda hormonal değişikliklerin etkisi olduğu düşünülmektedir. BPH oluşumu testisküler androjenlerin varlığını gerektirir ve yapılan çalışmalarda BPH dokularında, normal prostat bezine göre daha fazla dihidrotestosteron (DHT) aktivitesi olduğu gösterilmiştir (8,9). Benign prostat hiperplazisi gelişimde etkili olduğu düşünülen diğer önemli bir hormonal değişiklik olarak da, ikincil hiperinsülinemi ile birlikte insülin direncidir (3,5).

3. Artmış sempatik sistem aktivitesinin, BPH ve BPH neden olduğu AÜSS gelişiminde rolü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (5,10,11).

4. Özellikle son yıllarda prostat içinde meydana gelen inflamasyonun, BPH patogenezi ve progresyonunda kritik bir rol oynadığına dair görüşler ön plana çıkmıştır. Bu görüşe göre inflamatuvar infiltrasyon doku hasarına, oluşan doku hasarı da kronik yara iyileşmesi sürecine yol açmakta ve sonuçta prostat büyümesine neden olmaktadır (5,12,13).

Yukarıda belirtilen mekanizmalarla bağlantılı olarak MetS'in, BPH ve BPH'nin neden olduğu AÜSS gelişimindeki olası etkisi şu bilgiler ışığında açıklanmaktadır:

1. Metabolik sendrom patofizyolojisindeki anahtar rol oynayan olay, insülin direnci ve buna bağlı meydana gelen hiperinsülinemidir. Bu durum otonom sinir sisteminin aşırı-aktivitesine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar, otonom sinir sistemi aşırı aktivitesi ile BPH ve BPH'nin neden olduğu AÜSS arasında bağlantı olduğunu bildirmektedir (14). Bu bilgilerden yola çıkarak hiperinsülinemi, insülin direnci ve otonomik aşırı aktivitenin, BPH ile MetS arasındaki önemli etiyolojik bağlantıyı sağladığı öne sürülmüştür (15).

2. İnsülin direncinin uzun dönem sonuçlarından biri de damarlardaki ateroskleroz gelişimidir (16). Pelvik damarlarda meydana gelen ateroskleroz, mesanede ve prostatta kronik iskemik değişikliklere yol açmakta ve BPH ile BPH'nin neden olduğu AÜSS gelişimde olası bir etken olarak düşünülmektedir (17).

3. Nitrik oksit (NO), erkeklerde alt üriner sistem işlevlerinin kontrolünde önemli bir role sahiptir; özellikle prostatta hem düz kas tonusunu hem de lokal kan akımını düzenleyici etkisi vardır (18). Yapılan çalışmalarda, insülin direncinin endotelial işlevi etkilediği ve sonuçta da NO salınımının bozulduğu gösterilmiştir (19). Bunun sonucu oluşan inflamatuvar ortam, prostat büyümesine neden olabilmektedir.

4. Histopatolojik çalışmalar BPH nodüllerinin çevresinde ve içinde inflamatuvar infiltratlar göstermiştir. Metabolik sendrom, C-reaktif protein gibi inflamasyon belirteçlerinin artışı ile ilişkilidir ve olasılıkla da bu sayede semptomatik BPH hastalarında prostat içindeki inflamasyonu tetiklemektedir (20).

Güncel Literatür Derlemesi

1. Hayvan Deneysel Çalışmaları

Metabolik sendrom ile BPH arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik hayvan deneysel çalışmaları literatürde oldukça kısıtlıdır. Bu konu üzerine yayınlanan çalışmalarda kullanılan farklı hayvan modelleri, yüksek yağ içerikli beslenme uygulanarak oluşturulmaktadır.

Vikram ve ark. literatürdeki ilk deneysel çalışma olma özelliğini taşıyan modellerinde, yüksek yağ içerikli diyetin (YYİD) ve bir anti-diyabetik ajan olan Pioglitazon'un, sıçanlarda, testosteron ile tetiklenen prostat büyümesine olan etkilerini incelenmişlerdir (21). Bu çalışma, YYİD sonucunda oluşan hiperinsülinemik ortamın; hücresel hiperplaziye, artmış hücre proliferasyonuna, artmış alfa-adrenerjik reseptör aracılı kontraksiyona ve prostat bezinde büyümeye yol açabildiğini göstermiştir (21). Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen sıçanlarda Pioglitazon tedavisi uygulandığında ise, plazma insülin düzeylerinin ve prostat ağırlıklarının azaldığı bildirilmiştir (21).

Bu çalışmanın ardından yayınlanan diğer 2 hayvan deneysel de aynı merkez tarafından, farklı olarak, YYİD ile beslenen tavşanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir (22,23). Floransa Üniversitesi Klinik Fizyopatoloji Bölümü'nün tavşandaki ilk çalışması testosteron replasman tedavisi ile MetS ilişkili prostat değişikliklerinin engellenip engellenemeyeceğini araştırmıştır (22). Çalışmada YYİD ile beslenen tavşanlarda hipogonadizm oluştuğu ve prostat dokusunda fibrozis, hipoksi ve inflamasyon meydana geldiği; bu değişikliklerin testosteron replasman tedavisi ile geriletebildiği gözlenmiştir (22). Çalışmanın sonucunda, testosteron tedavisinin; BPH gelişimi ve progresyonunda rol oynayan MetS ile tetiklenmiş fibrozisi, hipoksiyi ve inflamasyonu engelleyici bir role sahip olduğu vurgulanmıştır (22). Bu merkezden yayınlanan diğer çalışmada ise, aynı hayvan modelinde fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörlerinin prostat üzerindeki etkileri incelenmiştir (23). Çalışmanın bulgularında, YYİD sonucunda tavşan prostat dokularında artmış PDE-5 ekspresyonu saptandığı belirtilmiştir (23). Aynı çalışmada PDE-5 fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olarak kullanılan Tadalafil'in MetS ile tetiklenmiş prostat inflamasyonunu, fibrozisi ve hipooksijenizasyonu baskıladığı bildirilmiştir. Bu etkinin, özellikle 12 haftalık kronik kullanımda daha belirgin olmak üzere ancak 1 haftalık akut kullanımında dahi gözlenebildiği vurgulanmıştır (23).

Klinik Çalışmalar

Hammarsten ve ark.'nın gerçekleştirdikleri ve bu konuda ilk olma özelliğini taşıyan çalışmada, MetS tanısı olan BPH hastalarındaki yıllık total prostat büyüme oranı (TPBO) MetS olmayanlardan belirgin olarak yüksek (1,019 ml/yıl-0,699 ml/yıl) olarak hesaplanmıştır (23). Bu çalışmadaki MetS tanımlamasında kullanılan kriterler; diyabet, hipertansiyon ve obezite varlığının yanı sıra düşük düşük-yoğunluklu-lipoprotein (LDL) ve yüksek serum insülin düzeyleri olarak belirtilmiştir (3). Günümüzde kabul gören ve 2005 yılından beri kullanılan MetS tanımlamaları bu ilk tanımlamadan farklılıklar içermektedir (Tablo 1). Tanımlamadaki değişikliklerin etkisini değerlendirmek amacıyla ülkemizden Özden ve ark.'nın yaptığı çalışmada, MetS tanısı almış BPH hastalarının yıllık medyan TPBO ve

Tablo 1. En sık kullanılan iki Metabolik sendrom tanımlaması verilmiştir. Kriterler arasında farklılıklar italik yazı karakteri kullanılarak gösterilmiştir

NCEP-ATP-III kriterleri (2005)	IDF kriterleri (2005)
Santral obezite (erkek, bel çevresi >102 cm) Hipertrigliseridemi ($\geq 1,69$ mmol/l; ≥ 150 mg/dl) veya tedavi alıyor olmak Düşük HDL kolesterol (erkek, <1,04 mmol/l; <40 mg/dl) veya tedavi alıyor olmak Yüksek tansiyon ($\geq 130/85$ mmHg) veya tedavi alıyor olmak Yüksek açlık kan şekeri ($\geq 6,1$ mmol/l; ≥ 110 mg/dl) veya tedavi alıyor olmak	Santral obezite (erkek, bel çevresi >94 cm) Hipertrigliseridemi ($\geq 1,69$ mmol/l; ≥ 150 mg/dl) veya tedavi alıyor olmak Düşük HDL kolesterol (erkek, <1,04 mmol/l; <40 mg/dl) veya tedavi alıyor olmak Yüksek tansiyon ($\geq 130/85$ mmHg) veya tedavi alıyor olmak Yüksek açlık kan şekeri ($\geq 5,6$ mmol/l; ≥ 100 mg/dl) veya tedavi alıyor olmak
MetS tanısı için yukardaki herhangi 3 kriterin var olması	MetS tanısı için santral obezitenin yanında diğer herhangi 2 kriterin var olması

yıllık medyan transizyonel zon büyüme oranları (TZBO) MetS tanısı olmayan BPH hastalarına oranla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (TPBO: 1 ml/yıl-0,67 ml/yıl/TZBO: 1,25 ml/yıl-0,93 ml/yıl) (24). Metabolik sendrom komponentleri ve BPH arasındaki ilişkiyi destekleyen sonuçlar farklı etnik gruplardan ve ülkelerden yapılan çalışmalarda da rapor edilmiştir (25,26,27). Prostat inflamasyonu, BPH ve MetS arasındaki bağlantıyı araştıran klinik çalışmada, Vignozzi ve ark., BPH nedeniyle cerrahi geçirmiş hastaların prostatektomi örneklerini incelemiştir. Örneklerdeki inflamatuvar infiltrasyonların histolojik karakterleri ile hastaların ameliyat öncesi MetS bulguları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan "inflamatuvar infiltrat skorlaması" sonuçlarının hastalardaki MetS komponentlerinin sayısı ile doğru orantılı olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (28). Lee ve ark. BPH ve buna bağlı AÜSS olan hastalarda MetS varlığının alfa-bloker tedavisine olan cevabını değerlendirmişlerdir. Bu çalışma uygulanan tedaviler açısından MetS ve BPH ilişkisinin nasıl etkilediğini araştıran literatürdeli ilk prospektif klinik çalışmadır (14). Alfa-bloker ajan olarak Doksazosin 4 mg kullanan araştırmacılar değerlendirme kriterleri olarak uluslararası prostat semptom skorunu, idrar akım hızı ölçümünü ve işeme sonrası mesanede kalan idrar miktarını kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmada MetS varlığının alfa-bloker tedavisine cevapsızlık açısından bağımsız bir faktör olduğunu göstermişlerdir (14).

Sonuç

Batı tipi yaşam tarzının ve beslenme şeklinin yaygınlaşması ile MetS toplum sağlığını ilgilendiren bir hastalık haline gelmiştir. Güncel çalışmalar, her geçen gün MetS'in BPH ve BPH'ye bağlı AÜSS ile ilişkisini yeni kanıtlarla pekiştirmektedir. Özellikle yakın tarihli çalışmalarda BPH ve AÜSS için kullanılan bazı tedavi ajanlarının MetS varlığında zayıf etkinliğe sahip olduğunu gösterilmiştir. Bu durum, güncel üroloji pratiğinde tedavi planlanmasında MetS varlığına dikkat edilmesi gerektiğini işaret etmektedir. Bunun yanında, MetS tanısı olan BPH hastalarında diğer tedavi seçeneklerinin etkinliğine dair yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.

- Jiang M, Strand DW, Franco OE, et al. PPARgamma: a molecular link between systemic metabolic disease and benign prostate hyperplasia. *Differentiation; research in biological diversity* 2011;82:220-236.
- Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, et al. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate cancer and prostatic diseases* 1998;1:157-162.
- Türker P, Yazıcı CM. Benign Prostat Hiperplazisi/alt üriner sistem semptomları etiolojisinde metabolik sendrom. *Üroonkoloji Bülteni* 2013;12:227-231.
- De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *European urology* 2012;61:560-570.
- Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU international* 2013;112:432-441.
- Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Experimental gerontology* 2005;40:121-128.
- Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, et al. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate* 2004;61:124-131.
- Siiteri PK, Wilson JD. Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man. *The Journal of clinical investigation* 1970;49:1737-1745.
- McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *The American journal of managed care* 2006;12:122-128.
- Abdollah F, Briganti A, Suardi N, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: evidence of a potential relationship, hypothesized etiology, and prevention. *Korean journal of urology* 2011;52:507-516.
- De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *European urology* 2011;60:106-117.
- Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, et al. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *European urology* 2009;55:864-873.
- Lee YC, Liu CC, Juan YS, et al. The impact of metabolic syndrome on the responsiveness to alpha1-blocker in men with BPH/LUTS. *International journal of clinical practice* 2013;67:356-362.
- Golomb E, Rosenzweig N, Eilam R, et al. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. *Journal of andrology* 2000;21:58-64.
- Holewijn S, den Heijer M, Swinkels DW, et al. The metabolic syndrome and its traits as risk factors for subclinical atherosclerosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:2893-2899.

17. Shenfeld OZ, Meir KS, Yutkin V, et al. Do atherosclerosis and chronic bladder ischemia really play a role in detrusor dysfunction of old age? *Urology* 2005;65:181-184.
18. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, et al. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine* 2006;3:662-667.
19. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:2696-2698.
20. Teoh H, Verma S. C-reactive protein, metabolic syndrome, and end organ damage. *Metabolism: clinical and experimental* 2007;56:1620-1622.
21. Vikram A, Jena GB, Ramarao P. Increased cell proliferation and contractility of prostate in insulin resistant rats: linking hyperinsulinemia with benign prostate hyperplasia. *The Prostate* 2010;70:79-89.
22. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *The Journal of endocrinology* 2012;212:71-84.
23. Morelli A, Comeglio P, Filippi S, et al. Mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibition in metabolic syndrome-associated prostate alterations: an experimental study in the rabbit. *The Prostate* 2013;73:428-441.
24. Ozden C, Ozdal OL, Urgancioglu G, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *European urology* 2007;51:199-203.
25. Byun HK, Sung YH, Kim W, et al. Relationships between Prostate-Specific Antigen, Prostate Volume, and Components of Metabolic Syndrome in Healthy Korean Men. *Korean journal of urology* 2012;53:774-778.
26. Nandeesh H, Koner BC, Dorairajan LN, et al. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2006;370:89-93.
27. Kwon H, Kang HC, Lee JH. Relationship between predictors of the risk of clinical progression of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome in men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urology* 2013;81:1325-1329.
28. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, et al. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation. *The Prostate* 2013;73:789-800.