

Benign prostat hiperplazisi ile obesite ve serum insülin düzeyleri arasındaki ilişki

Relationship of benign prostate hyperplasia to obesity and serum insulin levels

Süleyman Bulut, Cevdet Serkan Gökkaya, Binhan Kağan Aktaş, Cüneyt Özden, Mehmet Murat Baykam, Ali Memiş

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: Epidemiyolojik çalışmalar yüksek serum insülin düzeylerinin artmış benign prostat hiperplazisi (BPH) riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada serum insülin düzeylerinin önemli bir belirleyeni olan obesite ile BPH arasındaki ilişki değerlendirildi.

Gereç ve yöntem: Sekseniki BPH'li ve 35 sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 117 erkek çalışmaya dahil edildi. Her iki grup yaş, prostat volümü, vücut kitle indeksi (VKİ), bel-kalça oranı (BKO) ve serum insülin düzeyleri bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup arasında ortalama yaş ve VKİ bakımından fark yoktu. BPH grubunda ortalama prostat volümü, BKO ve serum insülin düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0.05$). Serum insülin düzeyleri ile BKO arasında anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0.21$, $p<0.05$).

Sonuç: Elde ettiğimiz veriler klinik BPH ile yüksek BKO (abdominal obesite) ve serum insülin düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçların doğrulanması ve altta yatan mekanizmaların ortaya çıkarılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Benign prostat hiperplazisi; obesite; serum insülin düzeyi.

Abstract

Objective: Epidemiologic studies revealed that high serum insulin levels were related to increased benign prostate hyperplasia (BPH). In the present study we evaluated the relationship between obesity which is an indicator for high serum insulin levels and BPH.

Materials and methods: A total of 117 male patients, 82 patients with clinical BPH and 35 healthy controls, were included in the study. The two groups were compared regarding age, prostate volume, body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), and serum insulin levels.

Results: There was no significant difference between groups in terms of mean age and BMI. In the BPH group the mean prostate volume, WHR and serum insulin levels were significantly higher than control group ($p<0.05$). There was a significant correlation between serum insulin levels and WHR ($r=0.21$, $p<0.05$).

Conclusions: Our results suggest that there was a significant relation between clinical BPH and high WHR (abdominal obesity) and serum insulin levels. Novel studies are needed to confirm these results and to identify the underlying mechanisms.

Key words: Benign prostate hyperplasia; obesity; serum insulin levels.

Submitted (Geliş tarihi): 30.06.2010

Accepted after revision (Düzeltilme sonrası kabul tarihi): 05.08.2010

Benign prostat hiperplazisi (BPH) özellikle yaşlı erkeklerde çok sık görülen bir hastalıktır. Dünya genelinde 60-70 yaşlarında %55 histolojik BPH görülürken, 85 yaşında bu oran %90'lardadır.^[1] Bu kişilerin %25-50'sinde idrar yapmada zorlanma, tam idrarını boşaltamama gibi prostat büyümesine bağlı klinik bulgular da vardır.^[2] Bu kadar sık görülen bir hastalık olmasına rağmen yaş ve hormonal durumlar dışında etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte aile hikayesi, hipertansiyon, insülin

bağımlı olmayan diabetes mellitus, obesite, sigara, düşük HDL, ve yüksek insülin düzeylerinin BPH için risk faktörleri olduğunu düşündüren yayınlar mevcuttur.^[3,4]

Obesitenin metabolik ve endokrin değişikliklerle ilişkisi vardır ve yapılan bir çalışmada abdominal obesitesi olan erkeklerde yüksek serum östrojen, insülin ve leptin düzeyleri saptanmışken, yine aynı kişilerde düşük serbest testosteron düzeyleri bulunmuştur.^[5] Cerrahi tedavi uygulanmış BPH'lı hasta-

larda abdominal obesite ile pozitif korelasyon bulunmuştur.^[6] Abdominal obezlerde önemli bir bulgu da bu kişilerde insülin rezistansı olduğu ve serum insülin düzeyinin visseral (intra-abdominal) yağ birikimi ile korele olduğudur.^[7] Son zamanlarda, vücut kitle indeksi (VKİ), bel-kalça oranı (BKO) ile BPH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda da değişik sonuçlara ulaşılmıştır.

Biz bu çalışmada obesite, serum insülin düzeyi ve BPH arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Gereç ve yöntem

Polikliniğimize alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvuran ve klinik BPH'sı olduğu düşünülen 50 yaş üzeri toplam 82 hasta ile 35 sağlıklı birey olan kontrol grubu olmak üzere toplam 117 kişi çalışmaya dahil edildi. Daha önce uretra ya da prostat cerrahisi geçiren, BPH nedeniyle ilaç tedavisi alan, prostat kanseri hikayesi olan, diabetes mellitusa (DM) bağlı nörojen mesane düşünülen, DM nedeniyle tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Her iki grupta da medikal hikaye, yaş, özgeçmiş, sigara, alkol, yaşam tarzı, spor hayatı sorgulandı. Tüm hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Vücut ağırlığının vücut uzunluğunun karesine bölünmesi ile VKİ hesaplandı, Ayrıca yine her hastanın BKO hesaplandı.

Tüm hastalarda serum insülin düzeyleri radioimmünassay (MP Biomedical and Diagnostics, San Diego, CA, ABD) kullanılarak ölçüldü. İnsülin düzeyi $\geq 20 \mu\text{IU/mL}$ ise yüksek insülin düzeyi olarak alındı. Serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri monoklonal Tandem-R kit (Hybritech Inc, San Diego, CA, ABD) kullanılarak hesaplandı. PSA normal değeri 0-4 ng/mL olarak kabul edildi.

Tüm hastalara digital rektal muayene (DRM), uluslararası prostat semptom skoru sorgulaması

(I-PSS), üroflowmetri ölçümü ile ortalama ve maksimum idrar akım hızları ölçümü ve transrektal ultrasonografi (TRUSG) (Hitachi EUB-400, Hitachi Medikal Corp, Tokyo, Japonya), 6.5 MHz biplanar transrektal prob kullanılarak aynı ürolog tarafından prostat volüm ölçümleri yapıldı.

Değerler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel analizde Student-t testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yapılan değerlendirmeler sonucunda BPH grubundaki hastaların yaş ortalaması 60.8 ± 8.1 , kontrol grubunda ise 59.5 ± 8.8 idi ($p = 0.446$). Hastaların ortalama I-PSS'i 21.19 ± 5.94 iken kontrol grubunun I-PSS'i 5.9 ± 2.6 bulundu ($p < 0.0001$). Yine BPH grubunda PSA 1.83 iken kontrol grubunda PSA değeri 0.9 bulundu ($p < 0.0001$).

BPH grubunda ortalama prostat volümü 39.5 ± 16 , kontrol grubunda 22.3 ± 4.3 bulundu ($p < 0.0001$). Yine bu iki grupta BKO sırasıyla 0.879 ± 0.027 ve 0.868 ± 0.021 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.02$). Serum insülin düzeyleri BPH grubunda $27.7 \pm 24.6 \mu\text{IU/mL}$, kontrol grubunda $15.1 \pm 8.1 \mu\text{IU/mL}$ idi ($p < 0.0001$). Ancak, BPH ve kontrol grubunda VKİ değerleri $26.22 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ ve $25.04 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ bulundu ve bu değerler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.08$) (Tablo1).

Tartışma

BPH tüm dünyada yaygın bir hastalık olarak görülmesine rağmen, yaş ve hormonal durumlar dışında etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda hemen her hastalıkta obesite ve DM gibi durumlarla birliktelik göz önünde bulundurulmaktadır. Bu nedenle çeşitli çalışmalarla BPH etiyolojisiyle

Tablo 1. Çalışma gruplarının verileri (ort.±standart sapma)

	BPH grubu (n=82)	Kontrol grubu (n=35)	p değeri
Yaş (yıl)	60.8 ± 8.1	59.5 ± 8.8	0.44
Prostat volümü (mL)	39.5 ± 16.0	22.3 ± 4.3	0.0001
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	26.22 ± 3.4	25.04 ± 3.2	0.08
Bel-kalça oranı	0.879 ± 0.027	0.868 ± 0.021	0.02
Serum insülin düzeyi ($\mu\text{IU/mL}$)	27.7 ± 24.6	15.1 ± 8.1	0.0001

insülin rezistansı ve sekonder hiperinsülinemi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Dahle ve ark.^[8] tarafından yapılan çalışmada serum insülin düzeyi artışı ile BPH risk artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Başka bir çalışmada 138 insülin düzeyi yüksek (≥ 9 mU/L), 142 insülin düzeyi normal (< 9 mU/L) olan hasta incelenmiş, prostat boyutları, insülin düzeyi yüksek hastalarda istatistiksel olarak daha anlamlı şekilde büyük bulunmuştur.^[9] Diğer bir çalışmada ise serum insülin düzeyleri ile total prostat ve transizyonel zon büyüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.^[10] Bizim çalışmamızda da BPH'lı hastalarda kontrol grubuna göre serum insülin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

İnsülinin prostat büyümesindeki etkileri için değişik mekanizmalar öne sürülmüştür. Sempatik sinir sistem aktivitesinin insülinle arttığı ve insülin growth faktör aracılığı ile prostat büyümesine yol açtığı bildirilmiştir.^[9,11] Prostat obstrüksiyonunda prostat glandının statik obstrüksiyonu dışında, dinamik obstrüksiyondan sorumlu tutulan mesane boynu ve prostat kapsülünde yerleşmiş alfa-adrenerjik düz kas hücreleri vardır.^[12] Bu sebeple hiperinsülineminin yol açtığı sempatik aktivite artışı BPH patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Bir diğer çalışmada semptomatik BPH tedavisinde kullanılan bir alfa-blokör olan doksazosin'in insülin sensitivitesini arttırıp, insülin düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir.^[13] Yine hiperinsülineminin plazma ve dokuda katekolamin düzeylerini arttırdığı^[14] ve bu yolla prostat hücrelerinde trofik etkiyle büyümeye yol açtığı belirtilmektedir.^[9]

BPH ile VKİ arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Adipoz doku büyüklüğü arttıkça prostat volümü de artmaktadır ki, bu bazı klinik sonuçlara örneğin üriner retansiyon ve böbrek yetmezliğine yol açmaktadır.^[15,16] Parsons ve ark.^[17] yapmış oldukları Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) cohort çalışmasında VKİ'deki 1 kg/m² artışın, prostat volümünde 0,41 cc artışa yol açtığı bulmuşlardır. Yine bu çalışmada VKİ 35 kg/m²'den büyük olanlarda VKİ'i < 25 kg/m² olanlara göre prostat volumünde 3.5 kat artış olduğu saptanmıştır.^[17] Benzer birkaç çalışmada VKİ ile BPH gelişimi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.^[4,8,18] Fakat bunların tersi olarak Signorello'nun yaptığı çalışmada ise VKİ ile BPH arasında ilişki bulunmamıştır.^[19] Bizim yaptığımız çalışmada da VKİ ile BPH arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Troisi ve ark.^[20] tarafından yapılan çalışmalarda kilolu kişilerde metabolik bozuklukların görüldüğü ve bunun neticesinde sempatik aktivitenin arttığı ve ayrıca prostat büyüme faktörlerinin de aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. Yine bu hastalarda östrojen artışı olduğu ve testosteron/östrojen oranının değiştiği bulunmuştur.^[20]

BPH ile BKO arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır. Dahle'nin^[8] 500 Çinli erkek hastada yapmış olduğu çalışmada BKO ile prostat büyümesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve yüksek BKO olanlarda, düşük olanlara göre BPH tedavisinde cerrahi tedavi %41 oranında daha fazla uygulanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda obez ve BPH'ya ait semptomu bulunan hastalarda fiziksel aktivite artışı, düzenli ve dengeli beslenme, lifli gıda alımı ile anlamlı derecede düzelmeler olmuştur.^[4,20] Bizim çalışmamızda da BKO ile BPH arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Bütün bunlara rağmen BPH'nin etiolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır ve hastalık hala gizemini korumaktadır.

Elde ettiğimiz veriler klinik BPH ile yüksek BKO (abdominal obesite) ve serum insülin düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçların doğrulanması ve altta yatan mekanizmaların ortaya çıkarılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology* 1999;53:1-6.
2. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology* 2000;56:3-6.
3. Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT. Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995;22:237-46.
4. Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. *Blood Press* 1999;8:29-36.
5. Tchernof A, Despres JP. Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin and obesity in men and women. *Horm Metab Res* 2000;32:526-36.
6. Giovannucci E, Rimm EB, Chute CG, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Obesity and benign

- prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 1994;140: 989-92.
7. Abate N. Insulin resistance and obesity. The role of fat distribution pattern. *Diabetes Care* 1996;19:292-4.
 8. Sara E, Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;168:599-4.
 9. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39:151-8.
 10. Özden C, Özdal OL, Urgancıoğlu G, Koyuncu H, Gökkaya S, Memiş A. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007;51:199-6.
 11. Guess HA. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:152-8.
 12. James S, Chapple CR, Phillips MI, Greengrass PM, Davey MJ, Turner-Warwick RT, et al. Autoradiographic analysis of alpha-adrenoceptors and muscarinic cholinergic receptors in the hyperplastic human prostate. *J Urol* 1989;142:438-44.
 13. Shieh SM, Sheu WH, Shen DC, Fuh MM, Chen YD, Reaven GM. Glucose, insulin and lipid metabolism in doxazosin-treated patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5:827-31.
 14. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986;61:1081-90.
 15. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J med* 2003;349:2387-98.
 16. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH, et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:473-80.
 17. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2562-8.
 18. Sarma AV, Jaffe CA, Schottenfeld D, Dunn R, Montie JE, Cooney KA, et al. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and body mass index: clinical correlates of prostate volume among black men. *Urology* 2002;59:362-7.
 19. Signorello LB, Tzonou A, Laggiou P, Samoli E, Zavitsanos X, Trichopoulos D. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia. A study in Greece. *BJU Int* 1999;84:286-91.
 20. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of obesity and diet to sympatic nervous system activity. *Hypertension* 1991;17:669-77.
- Yazışma (Correspondence):** Uzm. Dr. Süleyman Bulut.
İvedik Cad, Bankacılar Sok, Gazeteciler Sitesi 5C/34, Yenimahalle,
06170 Ankara, Türkiye.
Tel: 0312 508 52 91 e-posta: drsbulut@yahoo.com
doi:10.5152/tud.2010.051