

3. Σακχαρώδης Διαβήτης και Καλοήθης Υπερτροφία του Προστάτη

Κουτσονάσιος Β., Λεπίδας Δ., Παπαδόπουλος Π., Σταματίου Κ., Λαμπρακόπουλος Α.
Ουρολογική Κλινική, «Τζάνειο» ΓΝ Πειραιά

Οι Bourke and Griffin ήταν οι πρώτοι που πρότειναν την συσχέτιση του σακχαρώδους διαβήτη με την αιτιολογία της καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη, βασιζόμενοι στην υψηλότερη επικράτηση των σάκχαρο-διαβητικών ασθενών μεταξύ των ασθενών με καλοήθη υπερτροφία του προστάτη που υποβάλλονταν σε προστατεκτομή [1].

Σχεδόν 30 χρόνια αργότερα οι Hammarsten και Högstedt ανατροφοδότησαν το επιστημονικό ενδιαφέρον στη σχέση μεταξύ των δύο παθήσεων βρίσκοντας μεγαλύτερου μεγέθους κατά μέσο όρο προστάτες σε ασθενείς με μη ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη που έπασχαν από ενοχλήματα του κατώτερου ουροποιητικού σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς που εμφάνιζαν παρόμοια συμπτώματα [2].

Ομοίως, οι Ozden και συνεργάτες και Parson και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι από τους ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη, εκείνοι με τα υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης ορού (>110 mg/dL) έχουν σημαντικά υψηλότερο μέσο προστατικό όγκο έναντι των ασθενών με χαμηλά επίπεδα γλυκόζης ορού [3, 4].

Επιπλέον οι Safarinejad και Sarma απέδειξαν την θετική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού των κλινικών δεικτών της καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη και της συνύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη [5, 6].

Πιθανοί μηχανισμοί που συσχετίζουν την ανάπτυξη της καλοήθους υπερτροφίας με τον σακχαρώδη διαβήτη και υποστηρίζουν τα παραπάνω ευρήματα είναι η αύξηση του τόνου των περιφερικών συμπαθητικών νευρών και εν γένει της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος λόγω της υπερινσουλιναϊμίας [7] και η υποξία, λόγω μείωσης της παροχής αίματος από διαβητική αγγειακή βλάβη στον προστάτη αδένα [8].

Ωστόσο, το γεγονός ότι ο διαβήτης συμβάλλει σημαντικά στην δημιουργία και την επιδείνωση των ενοχλημάτων του κατώτερου ουροποιητικού αλλά και το γεγονός ότι η υπερτροφία του αδένα δεν συνοδεύεται πάντοτε από συμπτώματα περιορίζουν την αξία των παρατηρήσεων αυτών: στην πραγματικότητα, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι επιρρεπέστεροι σε σχέση με το γενικό ανδρικό πληθυσμό τόσο στο να διαγνωσθούν με BPH όσο και να υποβληθούν στη συνέχεια σε προστατεκτομή.

Πράγματι, δεδομένου ότι ο διαβήτης επηρεάζει την λειτουργία της ούρησης, η ένταση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό στους ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη και διαβήτη είναι ενοχλητικότερη απ' ό,τι στους ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη χωρίς δια-

βήτη [9]. Επιπλέον, οι διαβητικοί έχουν ένα σημαντικά μικρότερο μέγιστο ποσοστό ροής (Q_{max}) από τους μη-διαβητικούς ασθενείς [10].

Είναι παρόλα αυτά ενδιαφέρουσα η παρατήρηση της περαιτέρω αύξησης στο ρυθμό ανάπτυξης του υπερτροφικού προστατικού ιστού με το ποσοστό αύξησης του επιπέδου ινσουλίνης πλάσματος των Hammarsten και Högstedt που σύγκριναν ανθρωπολογικά χαρακτηριστικά με εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα σε ασθενείς με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό με ή χωρίς διαβήτη [1].

Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε από τους Ozden και συνεργάτες που διαπίστωσαν σημαντικά υψηλότερο ετήσιο ποσοστό αύξησης του όγκου της μεταβατικής ζώνης των διαβητικών έναντι των ασθενών με χαμηλά επίπεδα γλυκόζης ορού [5]. Οι Nandeeshia και συνεργάτες συσχέτισαν τις παραμέτρους προφίλ ινσουλίνης με το μέγεθος του προστάτη σε μη-διαβητικούς και βρήκαν τα επίπεδα ινσουλίνης ορού σε νηστεία και τα επίπεδα αντίστασης στη ινσουλίνη σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με καλοήθη υπερτροφία του προστάτη [12].

Τέλος, πρόσφατα, οι Barnard και συνεργάτες συνδέσαν τη μείωση της ανάπτυξης των αρχέτυπων επιθηλιακών προστατικών κυττάρων με την μείωση την ινσουλίνης [13]. Με βάση αυτές τις πληροφορίες, φαίνεται πως οι ανωμαλίες της ομοιόστασης της γλυκόζης διαδραματίζουν κάποιον ρόλο στην έναρξη της καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη με το να επηρεάζουν το ρυθμό αύξησης των προστατικών κυττάρων.

Οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί δεν είναι ακόμα γνωστοί, η τρέχουσα γνώση εντούτοις υποστηρίζει την ιδέα ενός παράγοντα ενεργοποίησης της ανάπτυξης που μεσολαβεί στην δημιουργία, τη συντήρηση και την πρόοδο του υπερτροφικού προστατικού ιστού. Είναι άλλωστε από παλαιότερες μελέτες γνωστή η παρουσία παραγόντων ανάπτυξης στον προστατικό ιστό και η συμμετοχή τους στις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις [14].

Προκειμένου να αξιολογήσουν το ρόλο των παραγόντων ενεργοποίησης της ανάπτυξης στην καλοήθη υπερπλασία, οι Wang και συνεργάτες ερεύνησαν την έκφραση του παράγοντα ανάπτυξης ινοβλαστών (fibroblast growth factor-2/ FGF2) στους προστάτες ικανού αριθμού αρουραίων με πειραματικά προκληθέντα διαβήτη. Διαπίστωσαν ότι αν και η έκφραση του FGF2 ήταν υψηλότερη στα επιθηλιακά απ' ό,τι στα στρωματικά κύτταρα στους προστάτες της ομάδας ελέγχου, αυτοί διανέμονταν

ομοιόμορφα στους προστάτες των διαβητικών ζώων. Η ομότιμη παρουσία παραγόντων ενεργοποίησης της ανάπτυξης στο στρώμα και το επιθήλιο συνάδει με την δυσαναλογία στην σχέση του αριθμού των κυττάρων του επιθηλίου και του στρώματος που παρατηρείται στην καλοήγη υπερπλασία.

Επίσης διαπίστωσαν ότι ενώ οι διαβητικοί αρουραίοι είχαν μικρότερους σε μέγεθος προστάτες και χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης ορού από τις ομάδες ελέγχου, η θεραπεία με ινσουλίνη τους αύξησε και το μέγεθος του προστάτη αλλά και τα επίπεδα τεστοστερόνης [15]. Στην πραγματικότητα, η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη-ενεργοποιητής της ανάπτυξης που υποκινεί την αύξηση και την αναπαραγωγή κυττάρων. Στον προστατικό ιστό είναι γνωστή από δεκαετίας η παρουσία του προσομοιάζοντος με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα (IGF).

Έχει αποδειχθεί ότι τα προστατικά επιθηλιακά κύτταρα αλλά και τα κύτταρα του προστατικού στρώματος απαντούν στην μιτογενετική δράση του IGF διαμέσου των υποδοχέων IGF-I. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι τα κύτταρα του προστατικού στρώματος συνθέτουν και εκκρίνουν τον IGF-II καθώς και συνδυαστικές πρωτεΐνες (IGF-binding proteins/IGFBP) οι οποίες διασπώνται πρωτεολυτικά από το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA), ενώ παρεκκλίσεις σε διάφορα στοιχεία του συστήματος IGF έχουν παρατηρηθεί στα κύτταρα του προστατικού στρώματος στην καλοήγη υπερπλασία [16, 17]. Με δεδομένη την εξάρ-

τηση τόσο των επιθηλιακών όσο και των στρωματικών προστατικών κυττάρων από την διυδροτεστοστερόνη [18] και την αυξημένη δραστηριότητα της IGF-II στα κύτταρα της περιουρηθρικής περιοχής [17] -όπου αναπτύσσεται η καλοήγη υπερτροφία- θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η καλοήγη υπερτροφία επάγεται από τον IGF σε μια ανδρογόνο εξαρτώμενη διαδικασία.

Αν και μια τέτοια διαδικασία δεν έχει πλήρως περιγραφεί, πειραματικά μοντέλα απέδειξαν ότι η ατροφία του αδένου που συντελείται τόσο με τη στέρηση των ανδρογόνων καθώς και με την επίδραση των αντι-ανδρογόνων και των αναστολέων της 5-α-ρεδουκτάσης επιτυγχάνεται διαμέσου τοπικών αυξητικών παραγόντων [19, 20, 21].

Ιδιαίτερα για τον προσομοιάζοντα με την ινσουλίνη αυξητικό παράγοντα, πειράματα απέδειξαν η δραστηριότητα του είναι πιθανό να ρυθμίζεται από τα ανδρογόνα. Επί απουσίας των τελευταίων, ο αριθμός των IGFBP σχεδόν εκμηδενίζεται ενώ επί αναστολής της μετατροπής της τεστοστερόνης στη δραστική μορφή της μειώνονται τόσο οι υποδοχείς IGF-1 όσο και τα επίπεδα IGF-I mRNA.

Με βάση τα παραπάνω η διασύνδεση της ανδρογονικής δραστηριότητας με την δράση του IGF ενδεχομένως να αποτελεί το κλειδί για την κατανόηση της επίδρασης της ινσουλίνης και των ανωμαλιών της ομοιόστασης της γλυκόζης στην έναρξη της καλοήγου υπερτροφίας του προστάτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bourke JB, Griffin JP. Hypertension, diabetes mellitus, and blood groups in benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 1966;38:18-23
2. Högestedt B, Holthuis N, Mellström D. Components of the metabolic syndrome—risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1:157-162
3. Ozden C, Ozdal OL, Urgancioglu G, Koyuncu H, Gokkaya S, Memis A. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007;51:199-203
4. Parsons JK, Bergstrom J, Barrett-Connor E. Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men. *BJU Int* 2008;101:313-8
5. Safarinejad MR. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in a population-based study in Iranian men 40 years old or older. *Int Urol Nephrol*. 2008 Feb 2 [Epub ahead of print]
6. Sarma AV, Burke JP, Jacobson DJ, McGree ME, St Sauver J, Girman CJ, Lieber MM, Herman W, Macoska J, Montie JE, Jacobsen SJ. Associations between diabetes and clinical markers of benign prostatic hyperplasia among community-dwelling Black and White men. *Diabetes Care*. 2008;31:476-82.
7. Kasturi S, Russell S, McVary KT. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep*. 2006 Jul;7(4):288-92
8. Berger AP, Deibl M, Halpern EJ, Lechleitner M, Bektic J, Horninger W, Fritsche G, Steiner H, Pelzer A, Bartsch G, Frauscher F. Vascular damage induced by type 2 diabetes mellitus as a risk factor for benign prostatic hyperplasia. *Diabetologia*. 2005 Apr;48(4):784-9.
9. Bozlu M, Ulusoy E, Cayan S, Akbay E, Görür S, Akbay E. A comparison of four different alpha1-blockers in benign prostatic hyperplasia patients with and without diabetes. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38:391-5.
10. Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H, Bressel HU, Goepel M. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2000;163:1725-9.
11. Hammarsten J, Högestedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. *Blood Press*. 1999;8:29-36.

12. Nandeesha H, Koner BC, Dorairajan LN, Sen SK. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clin Chim Acta*. 2006;370:89-93.
13. Barnard RJ, Kobayashi N, Aronson WJ. Effect of diet and exercise intervention on the growth of prostate epithelial cells. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008 Feb 19 [Epub ahead of print]
14. De Bellis A, Ghiandi P, Comerci A, Fiorelli G, Grappone C, Milani S, Salerno R, Marra F, Serio M. Epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor, and transforming growth factor-alpha in human hyperplastic prostate tissue: expression and cellular localization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Nov;81(11):4148-54.
15. Wang Z, Ikeda K, Wada Y, Foster HE, Weiss RM, Latifpour J. Expression and localization of basic fibroblast growth factor in diabetic rat prostate. *BJU Int*. 2000;85:945-52.
16. Monti S, Di Silverio F, Iraci R, Martini C, Lanzara S, Falasca P, Poggi M, Stigliano A, Sciarra F, Toscano V. Regional variations of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, and receptor type I in benign prostatic hyperplasia tissue and their correlation with intraprostatic androgens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Apr;86(4):1700-6.
17. Peehl DM, Cohen P, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor system in the prostate. *World J Urol*. 1995;13(5):306-11.
18. Zhang J, Hess MW, Thurnher M, Hobisch A, Radmayr C, Cronauer MV, Hittmair A, Culig Z, Bartsch G, Klocker H. Human prostatic smooth muscle cells in culture: estradiol enhances expression of smooth muscle cell-specific markers. *Prostate*. 1997 Feb 1;30(2):117-29
19. Gregory CW, Kim D, Ye P, D'Ercole AJ, Pretlow TG, Mohler JL, French FS. Androgen receptor up-regulates insulin-like growth factor binding protein-5 (IGFBP-5) expression in a human prostate cancer xenograft. *Endocrinology*. 1999 May;140(5):2372-81
20. Gnanapragasam VJ, McCahy PJ, Neal DE, Robson CN. Insulin-like growth factor II and androgen receptor expression in the prostate. *BJU Int*. 2000 Oct;86(6):731-5
21. Wu SF, Sun HZ, Qi XD, Tu ZH. Effect of epristeride on the expression of IGF-1 and TGF-beta receptors in androgen-induced castrated rat prostate. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001 Nov;226(10):954-60.