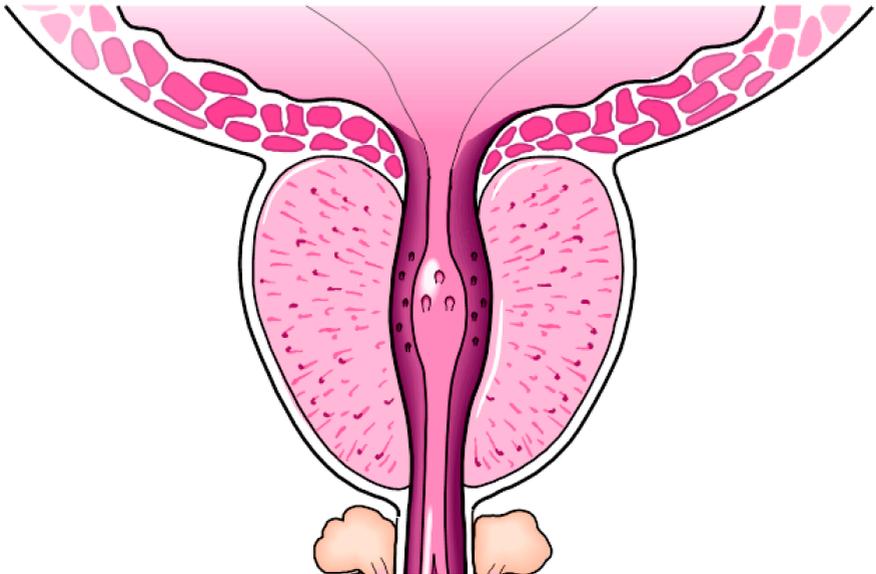


Roberto Benelli & Marco Gavazzi



Sindrome metabolica, LUTS e patologia prostatica



Via F. Ferrucci, 73
59100 PRATO
www.partnergraf.it

Sindrome metabolica, LUTS e patologia prostatica

INDICE

Introduzione	2
I LUTS	2
Sindrome metabolica (MetS) e Obesità	4
Sindrome metabolica e LUTS	6
Sindrome metabolica e patologia prostatica	6
La prevenzione della Sindrome metabolica	10
Iperplasia prostatica benigna e LUTS	13
Discussione	14
Conclusioni	15

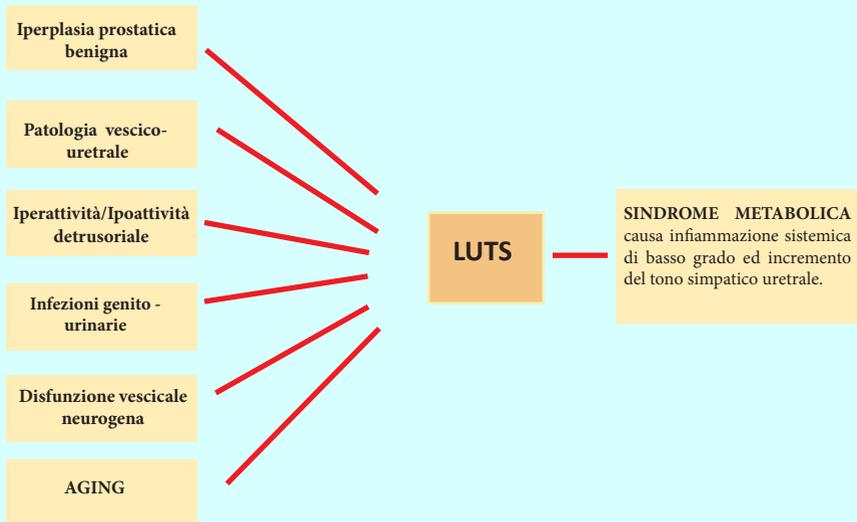
Introduzione

L'invecchiamento della popolazione è caratterizzato da una maggior incidenza di patologia cardiovascolare, dismetabolica, neurodegenerativa e neoplastica. L'invecchiamento si accompagna anche a disturbi minzionali, di grado più o meno marcato, dovuti a disfunzione del muscolo detrusore vescicale e, nei soggetti di sesso maschile, a patologia prostatica sia benigna che maligna. I pazienti con sintomatologia del basso apparato urinario, noti come LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*), tuttavia, sono spesso affetti da una varietà di manifestazioni, anche in assenza di patologia prostatica, la cui associazione configura la condizione nota come Sindrome metabolica (MetS). Studi epidemiologici e numerose metanalisi dimostrano come vi sia un'associazione tra LUTS/Obesità e MetS e che la patogenesi dei LUTS, in questi casi, può essere attribuita ad infiammazione cronica sistemica di basso grado e allo stress ossidativo che si associa alla MetS. E' anche possibile che l'infiammazione cronica abbia un ruolo causale nei LUTS che si manifestano in corso di iperplasia prostatica benigna (IPB). Da quanto detto scaturisce la necessità di uno studio sistematico dei pazienti con LUTS rivolto anche a valutare la possibile coesistenza di MetS in presenza o meno di patologia prostatica. Una volta accertata la sindrome metabolica e definita la sua gravità, risulta necessario adottare misure dietetiche, comportamentali e terapeutiche adeguate per migliorare la sintomatologia urinaria che potrebbe persistere anche dopo un eventuale intervento disostruttivo endoscopico o chirurgico per patologia prostatica e può essere causa di un peggioramento della qualità della vita. Occorre, nei casi con Obesità/MetS, considerare anche il rischio di insorgenza di un carcinoma della prostata (CaP) che, nei soggetti obesi, sappiamo essere più aggressivo. Infine non va trascurata la MetS che può esordire in corso di terapia ormonosoppressiva (BAT) per carcinoma prostatico avanzato che può peggiorare la prognosi della malattia. Date queste premesse ed i rischi connessi con la MetS è necessario mettere in atto un' efficace attività di prevenzione.

I LUTS

I LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) si caratterizzano per un insieme di sintomi del basso apparato urinario che possono manifestarsi a qualsiasi età. Possono essere *irritativi o di riempimento* (aumento della frequenza minzionale, pollachiuria notturna, urgenza, incontinenza) da aumento del tono simpatico della muscolatura prostatica ed instabilità del muscolo detrusore, o *ostruttivi*, (esitazione, mitto debole e intermittente, sgocciolamento post minzionale, tensione ipogastrica e sensazione di incompleto svuotamento vescicale) da ostruzione uretrale statica come in presenza di IPB. I LUTS sono imputabili a numerose cause: iperplasia prostatica benigna, patologia vescico-uretrale (litiasi, tumori, uretroprostatite ed infezione urinaria, stenosi uretrale), iperattività/ipoattività detrusoriale, disfunzione vescicale neurogena (m. di Parkinson, etc.), diabete, sindrome metabolica, *aging*. Informazioni sulle caratteristiche dei LUTS possono essere raccolte utilizzando appositi questionari che permettono di quantificare l'entità dei disturbi. L'*International Prostate Symptom Score* (I-PSS) è un questionario, validato

LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) : EZIOPATOGENESI



QUESTIONARIO I-PSS (i dati raccolti sono riferiti ai disturbi urinari nell'ultimo mese)

DOMANDA	Mai	Meno di una volta su cinque	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre
Quante volte ha avvertito un senso di incompleto svuotamento vescicale alla fine della minzione?	0	1	2	3	4	5
Quante volte ha urinato con una frequenza inferiore a 2 ore?	0	1	2	3	4	5
Quante volte ha urinato in più tempi?	0	1	2	3	4	5
Quante volte ha avuto difficoltà a trattene la minzione?	0	1	2	3	4	5
Quante volte il getto urinario è risultato debole?	0	1	2	3	4	5
Quante volte ha dovuto sforzarsi per iniziare la minzione?	0	1	2	3	4	5
Quante volte si è alzato la notte per urinare?	0	1	2	3	4	5

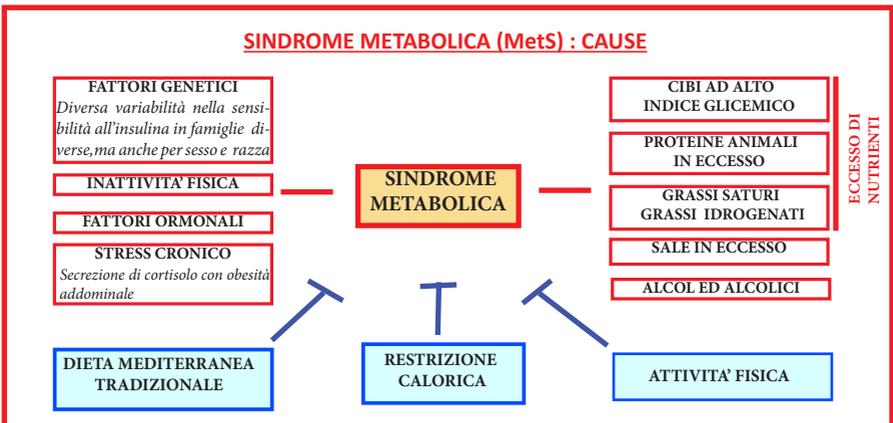
I-PSS - Punteggio: a) da 1 a 7 sintomatologia lieve; b) da 8 a 19 sintomatologia moderata; c) da 20 a 35 sintomatologia severa.

INDICE DELLA QUALITA' DELLA VITA							
Domanda	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Relativamente insoddisfatto	Insoddisfatto	Male	Molto male
Se dovesse trascorrere il resto della vita con l'attuale condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6

dall'OMS, per la valutazione della sintomatologia urinaria nei pazienti con IPB (Barryet et al. *The AUA symptom index for BPH. J. Urol* 1992;148:1549-57). Il questionario è composto da otto domande di cui sette riguardano i sintomi urinari accusati dal paziente mentre l'ottava si riferisce alla qualità della vita come percepita dal soggetto in esame. Ogni domanda ha sei possibili risposte che indicano il livello di gravità del sintomo preso in considerazione. Il punteggio totale, ricavato dalla somma dei vari parametri, permette di valutare l'entità della sintomatologia. L'ultima domanda infine fa riferimento alla qualità della vita come percepita in rapporto alla sintomatologia urinaria.

Sindrome metabolica (MetS) e Obesità

Sindrome metabolica è il termine proposto per indicare una condizione caratterizzata da un insieme di fattori di rischio metabolici (obesità viscerale, iperglicemia/diabete tipo 2, incremento del colesterolo totale, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertrigliceridemia) e cardiovascolari (ipertensione arteriosa). (Nella tabella sono indicati gli attuali criteri diagnostici). Evidenze epidemiologiche indicano la possibile associazione fra MetS e sintomi del basso apparato urinario. **MetS è presente nel 30-40% dei soggetti obesi** e determina un aumento del rischio cardiovascolare, di diabete tipo 2, di malattie neurodegenerative oltre a rappresentare un fattore eziologico per lo sviluppo, la progressione e la mortalità di alcuni tipi di tumore (Esposito et al. *Metabolic syndrome and risk of cancer. Diabetes care* 2012; 35:2402-2411.). Nel sesso maschile aumenta il rischio di epatocarcinoma, di cancro del colon-retto, del rene e della vescica. Nel sesso femminile è associata al cancro dell'endometrio,



Sindrome Metabolica (MetS)

MetS è una condizione caratterizzata dalla contemporanea presenza di tre o più dei seguenti fattori di rischio:

- ◆ **Obesità addominale** (o viscerale) con girovita ≥ 102 cm nei maschi e ≥ 88 cm nelle femmine. Se si tiene conto della costituzione del soggetto in esame i limiti del girovita, nella popolazione caucasica, dovrebbero essere mantenuti nell'intervallo 94-102 nei maschi e 80-88 nelle donne;
- ◆ **Glicemia a digiuno** ≥ 100 mg/dl (HbA1c $>6\%$);
- ◆ **Colesterolo HDL sierico basso** (≤ 40 mg/dl nei maschi e di 50 mg/dl nelle femmine);
- ◆ **Trigliceridi ematici elevati** (\geq a 150 mg/dl);
- ◆ **Ipertensione arteriosa** con valori $\geq 130/85$ mmHg.

Tali fattori sono considerati positivi anche quando i valori degli esami risultano nella norma come conseguenza di un trattamento farmacologico.

Lobesità addominale, espressa con la semplice misurazione del girovita, rappresenta il criterio primario per definire la MetS ed è il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di insulinoresistenza. E' questa una condizione nella quale i livelli fisiologici di insulina risultano insufficienti per svolgere le normali attività metaboliche e, di conseguenza, sono indispensabili elevati livelli dell'ormone (iperinsulinemia) per espletare tali attività. Aumentando il grado di resistenza insulinica le cellule beta-pancreatiche non sono in grado di rispondere con un'adeguata produzione di insulina compensatoria. In queste circostanze si determina Diabete di tipo 2. Altre condizioni che caratterizzano la MetS sono rappresentate da iperuricemia, frequente presenza di obesità, apnea notturna, deficit erettile e ipogonadismo. MetS si associa al rischio di microalbuminuria e malattia renale cronica. La microalbuminuria è un marcatore precoce di insufficienza renale ed è espressione di danno anatomico endoteliale probabilmente diffuso a tutto l'organismo.

Obesità: Classificazione in base all'Indice di Massa Corporea (BMI=Body Max Index)

- ◆ **Normopeso** = BMI 18,5 -24,9
- ◆ **Sovrappeso** = BMI 25,0 -29,9
- ◆ **Obesità** = BMI 30,0 -34,9 (1° grado) 35-39,9 (2° grado) $>39,9$ (3° grado)

Sindrome metabolica e Obesità sono caratterizzate da uno stato infiammatorio cronico di basso grado, subclinico, e determinano un rischio oncogeno per la presenza di resistenza insulinica con iperinsulinemia, aumento dei fattori di crescita insulinosimili (IGF), modificazioni ormonali, stress ossidativo, aumento dei radicali liberi, produzione di citochine infiammatorie, attivazione di vie di segnale implicate nella cancerogenesi. Il tessuto adiposo viscerale è responsabile dell'aumento del carico di acidi grassi liberi che raggiungono il fegato con la circolazione portale. Tali acidi vengono trasformati in trigliceridi e si accumulano nel fegato come grasso epatico. La steatosi epatica non alcolica è complicanza frequente del soggetto obeso. e consegue all'accumulo di trigliceridi negli epatociti. Può evolvere a steatoepatite non alcolica (NASH). Può essere valutata ricorrendo alla determinazione della PCR, di GGT, delle transaminasi e con ecografia epatica e Tc.

dell'esofago, del pancreas, della mammella (nella post menopausa) e del colon-retto (Trabert et al. *Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the United States. Cancer Epid Biomarkers Prev* 2015; 24:261-267). Il rischio è in parte spiegabile per l'associazione della MetS con l'obesità ed aumenta linearmente con l'aumento della circonferenza vita e l'iperglicemia, che rappresentano i due principali componenti della MetS, ma anche in chi presenta più fattori associati. Risulta anche che donne con MetS hanno più facilmente una recidiva una volta operate per cancro alla mammella (Berrino F. *Il cibo dell'uomo. Ed. Franco Angeli, 2016*). La quota di tumori attribuibili a sovrappeso/obesità è stimata essere del 20% (*American Association for Cancer Research, 2013*). I meccanismi che legano la MetS e l'obesità al rischio oncogeno possono essere attribuiti allo stato infiammatorio sistemico di basso grado con incremento di citochine pro-infiammatorie e protrombotiche che aumentano la resistenza all'insulina quali IL-1, IL-6, TNF-alfa, Leptina, Resistina, diminuzione dei livelli di adiponectina, stress

ossidativo, insulino-resistenza, incremento di IGF-1 (*Insuline Like Growth Factor-1*), di ormoni sessuali e riduzione delle difese immunitarie. L'attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B (*Nuclear Factor- κ B*) e di vie di segnale quali PI3K/Akt/mTOR, di MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*) e STAT3 (*Signal Transducer and activator of transcription 3*) assumono un ruolo rilevante.

Sindrome Metabolica e LUTS

Numerosi studi dimostrano la correlazione fra componenti della Sindrome metabolica con uno stato proinfiammatorio, lo stress ossidativo e pro-fibrotico.

MetS può associarsi ad elevati livelli di proteina C reattiva e di citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, TNF-alfa), etc. Un fattore eziologico di primaria importanza è la presenza di tessuto adiposo viscerale che rappresenta un vero e proprio “organo endocrino” che è causa di infiammazione cronica. L'aumento delle cellule adipose e la loro scarsa ossigenazione con possibile morte delle stesse favoriscono l'ingresso e l'infiltrazione del grasso da parte dei macrofagi che si ritrovano presenti a decine di milioni per ogni Kg di grasso in eccesso (*Aggarwal e Heber. Immunonutrition. Ed. CRC Press, 2014*). Si ha, di conseguenza, il rilascio di citochine infiammatorie fra cui IL-6, TNF-alfa (potente attivatore del fattore di trascrizione NF- κ B), chemochine, aumento di leptina, diminuzione di adipocitochine antinfiammatorie (adiponectina) ed accumulo di cortisolo. L'abbondanza di grasso viscerale determina infatti incremento dell'espressione dell'enzima 11-beta-HSD-1 che catalizza la conversione del cortisone inattivo a cortisolo attivo. Questo, a sua volta, è responsabile della proliferazione delle cellule adipose e dell'incremento della glicemia. Fra le citochine IL-8 (*chemochina pro-infiammatoria*) è in grado di stimolare la crescita prostatica. Obesità e MetS contribuiscono alla patogenesi dei LUTS per modificazioni del fenotipo vescicale e prostatico. Nei pazienti con MetS inoltre l'infiammazione prostatica cronica rappresenta un meccanismo rilevante per la comparsa di sintomatologia del basso apparato urinario.

Sindrome metabolica e patologia prostatica

Numerosi e differenti stimoli possono portare ad **infiammazione prostatica cronica**. Essi comprendono infezioni batteriche, virali, infezioni sessualmente trasmesse, fattori dietetici, fattori ormonali, risposte di tipo autoimmune, reflusso urinario (*De Marzo et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer 2007; 7:256-269*). L'infiammazione cronica determina un incremento di citochine infiammatorie, il rilascio di fattori di crescita nei tessuti colpiti, la comparsa di danni tissutali. I pazienti con infiammazione prostatica cronica hanno un **rischio maggiore di sviluppare IPB**, la progressione dell'affezione, la comparsa e la gravità dei LUTS e valori più alti di IPSS con rischio di ritenzione acuta di urina. Esiste anche il **rischio di insorgenza di un CaP** tanto che appare utile ricercare e adottare strategie di prevenzione primaria per contrastare i fenomeni ma anche per prevenire la progressione dei quadri patologici (*Krieger et al. Epidemiology of prostatitis. Int J of Antimicrob Agents. 2008; 31:85-90; Gandaglia et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of BPH. BJU Int 2013; 112: 432-441*). Nei tessuti prostatici con infiammazione

cronica numerosi elementi concorrono ai fenomeni: linfociti, macrofagi, citochine pro-infiammatorie, neutrofilii, rilascio di ROS (*Reactive Oxygen Species*) per ipossia tissutale che possono stimolare la neovascolarizzazione ed il rilascio di fattori di crescita. Tali fattori possono interagire non solo con le cellule infiammatorie ma anche con le cellule stromali ed epiteliali della prostata e favorire la crescita prostatica. L'incremento di espressione di interleuchine ed in modo particolare di IL-8 nelle cellule epiteliali partecipa allo sviluppo della IPB. IL-8, infatti, può indurre l'espressione di FGF (*Fibroblast Growth Factor*) che è un potente fattore di crescita epiteliale e stromale che promuove la proliferazione anomala delle cellule prostatiche (*Giri e Ittmann. IL-8 is a paracrine inducer of fibroblast growth factor 2, a stromal and epithelial growth factor in BPH. Am J Pathol 2001; 159:139-147.*). I livelli di IL-8 risultano più elevati nei pazienti affetti da ipertrofia prostatica ed infiammazione cronica, rispetto ai portatori di IPB non complicata, ed anche nelle secrezioni dei soggetti con prostatite e sindrome del dolore pelvico cronico. Per questo motivo il dosaggio della citochina potrebbe essere un utile marker dell'infiammazione al pari dell'antigene prostatico specifico (PSA) il cui incremento può essere correlato con il grado dell'infiammazione e con l'aumento del volume prostatico. Anche chemochine quali CXCL12, prodotta dai macrofagi ed altre cellule, in particolare CXCL12, possono promuovere la fibrosi periuretrale con conseguente sviluppo e progressione dei LUTS (*Ghataee-Kermani et al. CXCL12-type chemokines promote myofibroblast phenocconversion and prostatic fibrosis. PLOS ONE 2012*). Nei soggetti giovani alterazioni del fluido prostatico, legate ad infezioni e patologia infiammatoria, possono dar luogo alla formazione di calcificazioni prostatiche che, ostruendo i dotti intraprostatici, aumentano i fenomeni infiammatori. Studi epidemiologici, clinici, istopatologici e di biologia molecolare sostengono il **possibile ruolo della MetS nella patogenesi dell'iperplasia prostatica (IPB) e del cancro della prostata (CaP)** (*De Nunzio et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. Eur Urol 2012; 61:560-570.*). Nei pazienti con MetS l'infiammazione prostatica cronica rappresenta un meccanismo rilevante per la comparsa di LUTS/IPB ed è coinvolta nella progressione dell'affezione (*Ficarra et al. Why and how to evaluate chronic prostatic inflammation. Eur Urol Suppl 2013; 12:110-115.*). La Sindrome metabolica svolge un ruolo importante nello sviluppo e progressione della IPB. Tra i fattori della MetS la dislipidemia (ovvero i bassi livelli di HDL e l'ipertrigliceridemia) rappresenta il fattore di rischio maggiore. Essa infatti induce una grave infiammazione prostatica che è un importante meccanismo patogenetico per lo sviluppo e la progressione della IPB. Da questo punto vista il trattamento farmacologico dei fattori della MetS ed il miglioramento dello stile di vita potrebbero avere un ruolo significativo nel prevenire e/o rallentare lo sviluppo dell'affezione (*Vignozzi et al. Iperplasia prostatica benigna: una nuova malattia metabolica? L'Endocrinologo 2014; 15:103-111.*). Soggetti anziani con 4-5 fattori positivi di MetS hanno un più alto rischio di sviluppare iperplasia prostatica benigna (*Park et al. The relationship between lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia and the number of components of metabolic syndrome. Urology 2013; 82:674-679.*). Inoltre il volume della prostata ed i livelli di PSA risultano maggiori nei soggetti con MetS polifattoriale

(Byun et al. Relationships between prostate specific antigen, prostate volume, and components of MetS in healthy Korean men. Korean J Urol 2012; 53:774-778.). E' possibile che con l'avanzare dell'età, incrementando lo stress ossidativo e diminuendo l'attività dei meccanismi antiossidanti dell'organismo, si riducano le possibilità di contrasto ai radicali liberi con conseguente invecchiamento. Un analogo processo può manifestarsi a livello prostatico con possibile insorgenza di iperplasia prostatica che potrebbe essere ostacolata adottando una dieta antinfiammatoria ricca di fitocomposti antiossidanti. MetS è associata ad incremento dei livelli di PCR, IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF-alfa dovuto allo stato infiammatorio sistemico cronico che si collega allo sviluppo di IPB. L'infiltrazione di macrofagi e la iperregolazione di citochine pro-infiammatorie collegate all'obesità ed alla MetS contribuiscono alla proliferazione del tessuto prostatico ed alla IPB.

L'infiammazione cronica e lo stress ossidativo presente nei soggetti obesi può causare incremento del volume prostatico. In soggetti con elevati livelli di BMI (*Body Max Index*) si ha un incremento di IL-8 nel liquido seminale (Parsons et al. Obesity and Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol 2013; 189:S102-S106.). Inoltre nei pazienti obesi si verifica un aumento di aromatizzazione del testosterone circolante a estrogeni così che alterazioni nell'equilibrio fra testosterone e estrogeni nel tessuto prostatico possono contribuire alla patogenesi della IPB.

Se passiamo ad esaminare i **rapporti fra MetS e CaP** risulta che l'infiammazione prostatica cronica è collegata ad oncogenesi (Sfnanos e De Marzo. Prostate cancer and

IPB : eziopatogenesi

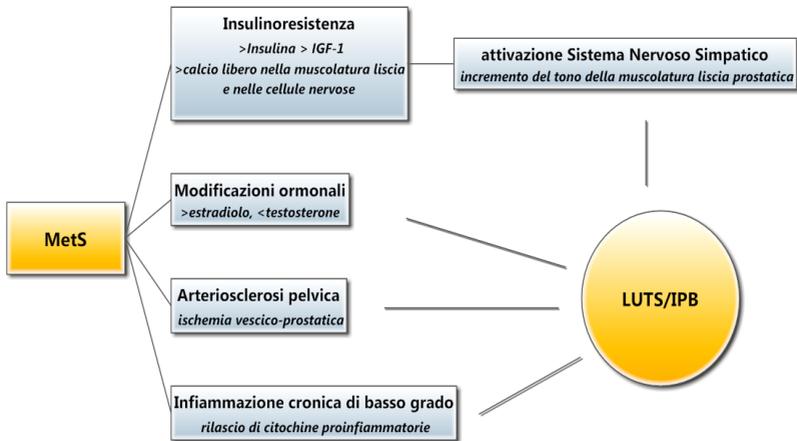


INVECCHIAMENTO
Rimodellamento tissutale e riduzione dell'attività apoptotica con l'aumentare dell'età.

ALTERAZIONI ORMONALI
Androgeni (incremento del diidrotestosterone nel tessuto prostatico) ed **Estrogeni** (Estradiolo) possono esercitare effetto sinergico nello sviluppo della IPB.

INFIAMMAZIONE PROSTATICA CRONICA
da: infezioni batteriche, virali, infezioni sessualmente trasmesse, risposta autoimmune, reflusso di urina intraduttale.

SINDROME METABOLICA
Resistenza insulinica con iperinsulinemia secondaria è coinvolta nello sviluppo di IPB.
MetS si associa anche ad infiammazione sistemica e stress ossidativo.



Sindrome Metabolica - LUTS/IPB

inflammation: the evidence. Histopathology 2012; 60:199-215.) La presenza di Mets può incrementare il rischio di CaP come rilevato da uno studio multicentrico caso-controllo (Pelucchi et al. *The MetS and risk of prostate cancer in Italy. Ann Epidemiol 2011; 21:835-841*). Da segnalare anche un aumento dei casi di CaP in soggetti con HG-PIN (*High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia*) esteso (Cicione et al. *Metabolic syndrome diagnosis and widespread high grade prostatic intraepithelial neoplasia significantly increase prostate cancer risk. BMC Cancer 2016; 16:59.*).

Si può pensare che obesità, diabete o insulinoresistenza e dislipidemia, essendo condizioni che inducono uno stato infiammatorio cronico di basso grado, risultano collegate alla cancerogenesi. Nel cancro della prostata l'obesità sembra favorire le neoplasie a maggior aggressività (Freedland e Platz, *Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. Epidemiol Rev 2007; 29:88-97.*).

Un ulteriore aspetto da considerare riguarda i rapporti fra **terapia ormonosoppressiva per Carcinoma della prostata e MetS**. I pazienti con CaP in blocco androgenico totale (BAT) continuativo vanno incontro ad insulinoresistenza e MetS in circa 12 mesi nel 50% dei casi. L'obesità addominale, l'iperglicemia, l'incremento dei trigliceridi risultano le alterazioni prevalenti nei pazienti in terapia con BAT che predispongono al rischio cardiovascolare (Braga-Basaria et al. *Metabolic syndrome in men in long term androgen deprivation therapy. J Clin Oncol, 2006; 24: 3979-3983.*). In questi soggetti si può assistere anche ad un rapido incremento del PSA, alla riduzione del tempo medio a progressione (16 vs 36 mesi) e della sopravvivenza media (36,5 vs 46,7 mesi) (Flanagan et al. *Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol 2011;2:801-807.*).

Sindrome metabolica è associata a ipogonadismo e a disfunzione erettile.

L'incremento di Leptina nella MetS determina riduzione della testosteronemia probabilmente per azione a livello delle cellule di Leydig del testicolo. Partecipano alla riduzione della testosteronemia anche le interleuchine IL-1, IL-6, TNF-alfa. L'aumento dell'enzima aromatasi che si verifica in presenza di obesità addominale determina inoltre la conversione del testosterone periferico ad estrogeni il cui innalzamento inibisce l'incremento dell'ormone luteinizzante da parte dell'ipofisi.

Di conseguenza si ha una ridotta produzione di testosterone e, a causa degli alti livelli di estrogeni, si verifica aumento dell'apposizione di grasso addominale e l'ulteriore trascrizione dell'enzima aromatasi. Contribuiscono alla disfunzione erettile fattori vascolari, stress ossidativo con produzione di ROS e riduzione della sintesi di ossido nitrico che è un importante fattore della vasodilatazione a livello penieno. Anche la concomitante neuropatia del sistema nervoso autonomo è da considerare un ulteriore meccanismo di disfunzione erettile.

Dai dati riportati si rileva come esista una stretta associazione fra IPB/LUTS , disfunzione erettile e MetS.

La prevenzione della Sindrome metabolica

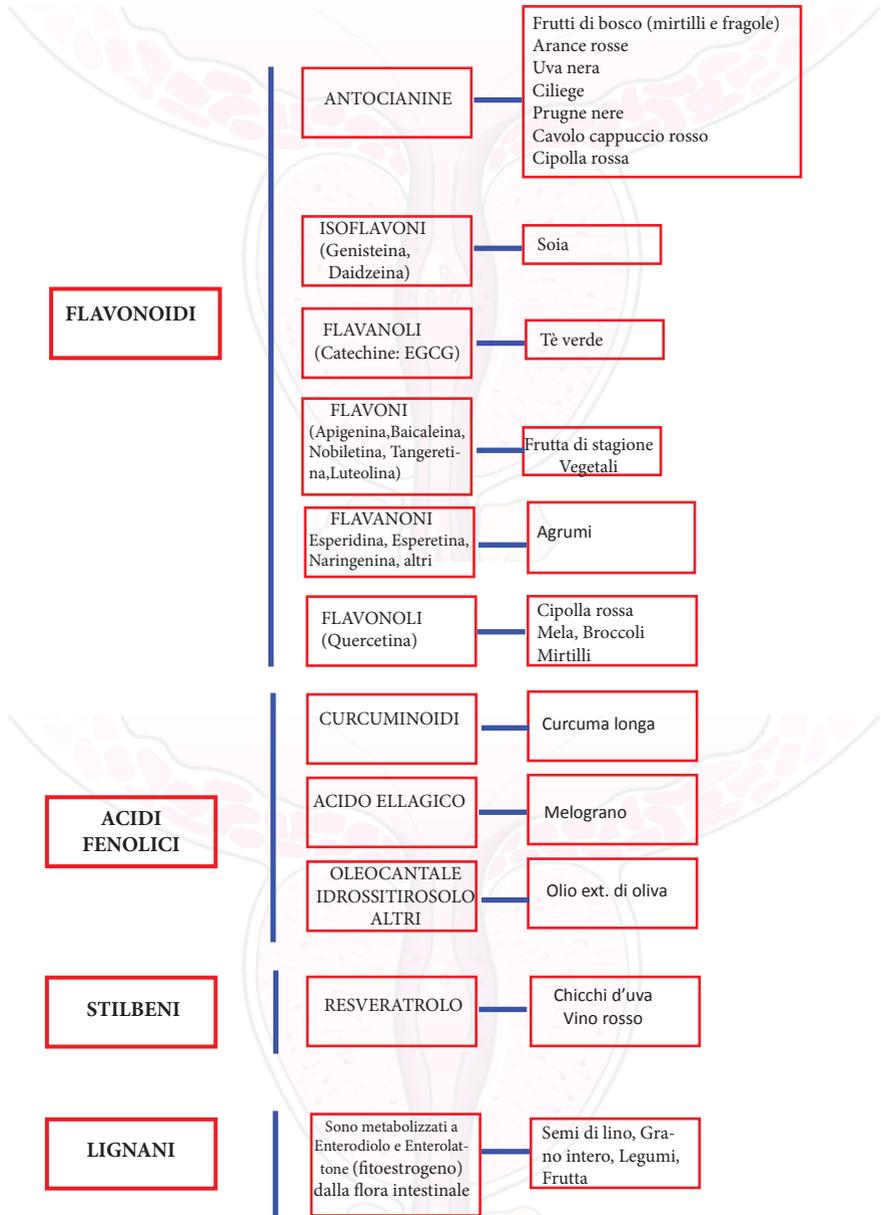
Numerosi studi dimostrano che è possibile prevenire ma anche far regredire la MetS.

Le attività di prevenzione comprendono:

- ◆ l'adozione di un corretto stile di vita;
- ◆ un' alimentazione secondo i canoni della Dieta Mediterranea tradizionale;
- ◆ la restrizione calorica;
- ◆ la riduzione del girovita e del peso corporeo;
- ◆ l'attività fisica giornaliera regolare ma moderata;
- ◆ l'utilizzo di farmaci e/o fitocomposti con attività antinfiammatoria, attivatori del gene AMPK (*AMP-Activated Protein Kinase*).

La **dieta mediterranea tradizionale** riveste un' azione protettiva nei confronti della MetS ma anche delle malattie cardiovascolari, neurodegenerative e neoplastiche. Inoltre è anche in grado di far regredire la sindrome metabolica. La dieta mediterranea si associa a decremento della PCR, IL-6, ICAM (*Intercellular Cell Adhesion Molecule*) Altri meccanismi includono la riduzione dei ROS e la ridotta attivazione di NF-kB, metalloproteinasi (MMP), ciclossigenasi COX-2 e l'incremento di adiponectina (*Benelli et al. La dieta mediterranea. Ed. Partner-Graf, 2015*). La dieta mediterranea infatti è ricca di cibi vegetali e di fibre e povera di cibi di provenienza animale (in particolare carni rosse, salumi, latte e latticini). Apporta acidi grassi omega-3 con attività antinfiammatoria e contribuisce al miglioramento del rapporto omega-6/omega-3. Ha inoltre un alto contenuto di sostanze protettive in grado di modificare l'espressione genica. Tali composti sono rappresentati da *polifenoli*, *carotenoidi* (licopene), *composti organosolfurei* contenuti nell'aglio e nella cipolla, *fitosteroli*, *vitamine* con azione antiossidante (vit. E), sostanze con attività antiproliferativa, etc.

POLIFENOLI



Un' alimentazione caratterizzata dalla varietà degli alimenti, dall'alternanza dei cibi nell'arco della settimana e dal consumo di frutta e verdure di stagione è di per sé in grado di fornire tutti i fattori protettivi che sono necessari all'organismo senza dover ricorrere ad integratori che, se non sperimentati con trials clinici, possono indurre effetti opposti a quelli sperati. E' il caso ad esempio della vit. E che somministrata ad alti dosaggi può aumentare il rischio di CaP anziché ridurlo. I fattori della MetS possono migliorare o addirittura regredire seguendo un corretto stile di vita e sane abitudini alimentari. Notevole importanza rivestono i *polifenoli* presenti nella dieta mediterranea (Tab.). Un particolare ruolo è attribuito alle antocianine. In studi su ratti con iperplasia prostatica indotta è stato osservato che la somministrazione di antocianine riduce il peso della ghiandola ed incrementa l'apoptosi (*Jang et al. Anthocyanin extracted from black soybean reduces prostate weight and promotes apoptosis in the prostatic hyperplasia-induced rat model. J Agric Food Chem 2010; 58:12686-12691.*). Le antocianine possiedono attività antinfiammatoria con riduzione della regolazione del fattore di trascrizione NF- κ B, delle ciclossigenasi COX-2 e effetti antiangiogenici riducendo l'espressione di VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) e del suo recettore. Una significativa riduzione dei LUTS è stata dimostrata in uomini di età superiore ai 45 anni trattati con mirtillo rosso americano (*Vaccinium macrocarpon*) in cui sono presenti elevate concentrazioni di antiossidanti inclusi composti fenolici e antocianine con proprietà antibatteriche e antinfiammatorie (*Vidlar et al. Cranberry fruit powder improves lower urinary tract symptoms in men (...). World J Urol 2016; 34: 419-424.*). Cranberry, anche associato a curcumin (*Amelcur®Berry*), migliora l'insulinoreistenza, la dislipidemia, l'iperglicemia, lo stress ossidativo nei soggetti con MetS (*Kowalska e Olejnik. Beneficial effects of cranberry in the prevention of obesity and related complications (...). J Functional Food 2016; 20:171-181.*). Da non molti anni si stanno riscoprendo le azioni favorevoli della biguanide **metformina**. Questo farmaco che deriva dalla pianta selvatica *Galega officinalis* è impiegato da più di 50 anni per il trattamento della resistenza insulinica e la cura del diabete di tipo 2. La metformina è utile nel diabete in quanto diminuisce la sintesi epatica di glucosio da proteine (gluconeogenesi) ed inoltre aumenta la sensibilità insulinica, incrementando l'ingresso del glucosio nelle cellule. A differenza delle sulfoniluree non stimola il rilascio di insulina pancreatica ma il suo meccanismo di azione si manifesta a livello periferico sulle cellule target. Così facendo riduce la glicemia, la produzione di insulina ed i trigliceridi. Alla dose di 1,5 gr/die è stata osservata riduzione dell'epatomegalia e degli enzimi epatici (*Marchesini et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 2001;358:893-894.*). Un' azione rilevante espletata dal farmaco è l'attivazione del gene AMPK (*AMP-Activated Protein Kinase*) che inibisce mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), uno dei principali oncogeni che attivano la proliferazione cellulare. La metformina, di conseguenza, attiva gli stessi geni e le vie metaboliche che sono attivate dalla restrizione calorica. Metformina ha dimostrato un effetto inibitorio sulla crescita neoplastica in numerosi tumori (prostata, mammella, colon, polmone, pancreas, ovaio, endometrio). Alcuni studi fanno rilevare come si ha una ridotta incidenza di tumori in diabetici trattati

con questo farmaco ed una maggior sopravvivenza.

Nel carcinoma prostatico l'associazione *metformina-blocco androgenico* risulta più efficace del trattamento ormonale da solo. L'associazione inoltre mitiga gli effetti negativi della terapia ormonale (diabete, insulinoresistenza, sindrome metabolica) (Spratt et al. *Metformin and prostate cancer*. *EAU* 2013; 63:709-716.). Metformina inoltre incrementa gli effetti antiproliferativi della Bicalutamide nel carcinoma della prostata (Colquhoun et al. *Metformin enhances the antiproliferative and apoptotic effect of bicalutamide in prostate cancer*. *Prostate cancer and Prostatic diseases* 2012; 15:346-352.). Anche **fitocomposti naturali** (resveratrolo, curcumin, Epigallo-Catechina-Gallato (EGCG), genisteina, indolo-3 carbinolo, quercetina) attivano AMPK e inibiscono la via di segnale PI3K/Akt/mTOR coinvolta nella crescita, proliferazione cellulare e angiogenesi. Fra questi composti la *curcumina* dimostra azioni favorevoli nella MetS riducendo il grasso corporeo, il BMI ed altri parametri. Nel tessuto adiposo umano curcumina riduce l'espressione di adipochine, IL-6 e TNF-alfa, mentre induce l'espressione di adiponectina da parte degli adipociti che ha azioni antinfiammatorie. La curcumina inoltre ha effetti anti-iperlicemici, insulinosensibilizzanti e contrasta le azioni del cortisolo nel tessuto adiposo che rappresenta un fattore importante nel promuovere la MetS. Curcumin è di conseguenza in grado di modificare favorevolmente i vari parametri della MetS (Di Piero et al. *A potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome*. (...). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19:4195-4202.). E' stato osservato che l'impiego combinato di curcumin e EGCG ha effetti sinergici favorevoli sull'obesità associata al cancro del colon. Sono infatti inibite numerose vie di segnale cellulare fra cui PI3K/Akt e MAPK che sono iperregolate nell'obesità (Chen J. *Prevention of obesity-associated colon cancer by EGCG and curcumin*. *Transl Gastrointest Cancer* 2012;1:243-249.). Anche altre sostanze derivate dalle spezie fra cui la *capsaicina*, composto attivo contenuto nel peperoncino, hanno azioni favorevoli nei soggetti ad alto rischio di obesità. Capsaicina attiva TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) che induce la rimodellazione del grasso viscerale attraverso la iperegolazione di connessina 43 (Cx43) che è coespresso con TRPV1 nel tessuto adiposo mesenterico (Chen et al. *Activation of TRPV1 channel by dietary capsaicin improves visceral fat remodelling* (...). *Cardiovascular Diabetology* 2015;14:22.).

Iperplasia prostatica benigna e LUTS

Nei pazienti con LUTS da IPB il controllo della sintomatologia urinaria si può ottenere con: a) *farmaci alfa-bloccanti*. Essi agiscono riducendo il tono della muscolatura liscia prostatica; b) *inibitori delle 5-alfa-reduttasi* (isoenzimi 5aR1 e 5aR2) inibiscono la conversione del testosterone a diidrotestosterone; c) *anticolinergici* riducono le contrazioni vescicali ed i sintomi della vescica iperattiva; d) *associazione di farmaci alfa-bloccanti ed anticolinergici*; e) *inibitori delle fosfodiesterasi (tadalafil)*, normalmente impiegati per il trattamento della disfunzione erettile, sono utili anche per il controllo dei LUTS in associazione con gli alfa-bloccanti

esercitando un ruolo antinfiammatorio e protettivo a livello del tessuto prostatico; f) associazione di *farmaci alfa-litici ed inibitori PDE5i*; g) *interventi disostruttivi* (vapoenucleazione laser, TUIP, TURP, intervento chirurgico a cielo aperto).

La presenza di MetS nei pazienti con IPB interferisce negativamente sui risultati del trattamento medico effettuato con l'associazione di un farmaco alfa-litico con un inibitore 5aRI che risulterebbe meno efficace nel controllo della sintomatologia (Cyrus et al. *Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of BPH. Korean J Urol* 2014;55:814-820.). Nei pazienti con MetS i farmaci alfa-bloccanti, di conseguenza, rappresentano la prima opzione terapeutica in quanto il fattore iperinsulinemia, caratteristico della sindrome metabolica, contribuisce ad incrementare il tono della muscolatura liscia prostatica attivando il sistema simpatico (iperattività alfa-adrenergica).

Discussione

Sindrome metabolica é il termine proposto per raccogliere un insieme di fattori interconnessi che aumentano il rischio di malattie cardiovascolari, diabete tipo 2, malattie neurodegenerative e tumorali e la possibile progressione delle stesse.

Sono trascorsi circa trenta anni da quando lo studioso *Gerald Reaven* descrisse, nel 1988, la *Sindrome X* come un raggruppamento di condizioni associate a resistenza insulinica (Reaven GM. *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes* 1988; 37:1595-1607.). Solo dieci anni più tardi, nel 1998, veniva proposta, ad opera dell'OMS, la prima definizione della Mets come diagnosi clinica. Dovevano passare ulteriori dieci anni per arrivare alla definizione di Mets fondata su fattori di rischio.

Secondo l'impostazione più recente MetS é presente quando, in un singolo individuo, si manifestano almeno tre di cinque variabili di rischio metabolico che sono rappresentate da: *obesità addominale o viscerale*, come espressa dal girovita, *ipertrigliceridemia*, *iperglicemia*, *livelli ridotti di lipoproteine ad alta densità* (colesterolo HDL), *ipertensione arteriosa*. Ognuno dei fattori di rischio elencati é considerato positivo anche se i valori risultano normali come conseguenza di un trattamento farmacologico.

MetS é presente nel 30-40% e più dei soggetti obesi e le due condizioni sono caratterizzate da uno stato infiammatorio cronico di basso grado subclinico. MetS ed Obesità sono oggi in aumento nei paesi occidentali ma anche nei paesi asiatici e in quelli in cui sono in atto forti cambiamenti socio-ambientali come risultato della globalizzazione. Le due condizioni sono correlate ed in gran parte legate all'aumento dell'assunzione calorica (eccesso di nutrienti), del consumo di carboidrati raffinati e di inattività fisica. La MetS e l'obesità alimentare rappresentano di conseguenza un problema globale e per questo motivo suscitano l'interesse di studiosi di discipline diverse che vanno dall'antropologia, alla patologia clinica, alla fisiopatologia della nutrizione, alla dietologia, alla biologia molecolare fino ad arrivare agli aspetti socio-politici che comportano corrette scelte alimentari nelle scuole e la pubblicizzazione delle stesse attraverso i media. L'invecchiamento della popolazione con le conseguenti

modificazioni fisiopatologiche possono determinare, nei soggetti di sesso maschile, sintomatologia del basso apparato urinario (LUTS), di grado più o meno marcato, che si associa o meno alla presenza di patologia prostatica. In alta percentuale di individui è presente simultaneamente sovrappeso, Mets e/o Obesità alimentare. MetS é in grado di determinare disfunzione endoteliale e della muscolatura liscia tali da favorire la patogenesi e la progressione di varie condizioni associate con i LUTS. Dal momento che MetS e obesità determinano uno stato infiammatorio cronico è possibile che le modificazioni molecolari indotte da queste condizioni patologiche favoriscano la comparsa dei LUTS nel sesso maschile ed in modo particolare nella IPB e nell' ostruzione del collo vescicale. Per questo motivo una maggior comprensione dei fenomeni infiammatori e delle modificazioni delle vie di segnale coinvolte può permettere di sviluppare i trattamenti più favorevoli. In questo contesto i LUTS potrebbero essere considerati una manifestazione che rientra nella costellazione dei fattori caratterizzanti la MetS. Di conseguenza la prevenzione della MetS potrebbe essere, al tempo stesso, prevenzione della sintomatologia urinaria.

Conclusioni

La migliore strategia di prevenzione della MetS si basa sulla **modificazione dello stile di vita con riduzione del peso corporeo e del girovita**. A questo proposito è indicata la **Dieta Mediterranea tradizionale** (*prevalente consumo di pane e cereali integrali, legumi, frutta e verdura di stagione, frutta secca, semi oleaginosi, olio extravergine di oliva, poche carni animali, poco latte e latticini*) ponendo attenzione a consumare cibi con più basso indice glicemico ($IG = \text{velocità con cui un determinato carboidrato determina l'aumento della glicemia}$) e carico glicemico (*il suo valore si ottiene moltiplicando l'IG di un alimento per il contenuto complessivo di carboidrati*) e a ridurre il consumo di sale (effetti sull'aldosterone) che potrà essere sostituito con le spezie, fra cui la curcuma longa. Fanno parte della dieta mediterranea anche alimenti ricchi di acidi grassi omega-3 (pesce azzurro, noci, semi di lino) che riducono i livelli di trigliceridi e svolgono un'azione antinfiammatoria. All'occorrenza può essere necessario un trattamento farmacologico.

L'aderenza alla dieta mediterranea, unita ad una moderata restrizione calorica (300 Kcal/die), ha dimostrato ridurre la resistenza insulinica ed i livelli di citochine proinfiammatorie. La dieta deve essere combinata con l'**attività fisica quotidiana di moderata intensità** (sono raccomandati 30 minuti di attività aerobica giornaliera). Un obiettivo da raggiungere è la quota di 10000 passi al giorno derivanti dalla routine quotidiana e dalle attività di svago. I soggetti affetti da MetS traggono il maggior beneficio dall'esercizio fisico che permette di ottenere un incremento del colesterolo HDL. Dieta mediterranea ed attività fisica giornaliera determinano il miglioramento e la regressione del quadro metabolico e riducono il rischio di complicanze cardiovascolari. Per raggiungere questo obiettivo può essere necessario ricorrere anche ad un trattamento medico che è costituito da:

a) **Aspirina a bassi dosaggi**, per l'azione antitrombotica da inibizione delle cicloossigenasi COX-1;

b)farmaci **ACE-inibitori**, per l'effetto inibitorio sul *sistema renina-angiotensina-aldosterone* che rappresenta uno dei principali modulatori dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con sindrome metabolica che è responsabile di iperstimolazione del sistema simpatico, vasocostrizione, ritenzione idrica.

Tali farmaci, all'occorrenza, per ottenere un miglior controllo della pressione arteriosa possono essere associati ad **amlodipina** (bloccante dei canali del calcio) che, inoltre, riduce la proteinuria nei pazienti diabetici.

L'impiego delle **Statine** a dosaggio moderato con l'eventuale aggiunta di Fibrati (fenofibrato) o di acido nicotinico possono essere utili nelle dislipidemie di alto grado. Le statine prevengono la sintesi del colesterolo inibendo l'enzima HMG-CoA reduttasi. Il loro effetto principale consiste nella riduzione del colesterolo LDL, ma determinano anche riduzione dei trigliceridi.

Per la prevenzione del diabete e della resistenza insulinica con iperinsulinemia si può ricorrere alla terapia con **Metformina** a basso dosaggio (500 mg/die) indicata per livelli di HbA1c pari al 6,4% (*Blaha e Tota-Maharaj. Sindrome metabolica. Ed SEEd srl, 2016.*).

In conclusione, una maggiore e migliore conoscenza della sindrome metabolica e della possibile associazione LUTS/MetS può aiutare gli specialisti urologi nella scelta dei trattamenti più idonei nel paziente con LUTS (*He et al. Metabolic Syndrome, inflammation and LUTS - possible translational links. Prostate Cancer Prostatic Dis 2016; 19:7-13.*).

Nei soggetti con iperplasia prostatica benigna ed infiammazione cronica l'impiego di farmaci alfa-litici, con o senza inibitori della 5-alfa-reduttasi, possono risultare insufficienti a controllare il corteo sintomatologico se non si interviene sui fattori della sindrome metabolica con misure adeguate, quali quelle indicate, ed in particolare con il cambiamento dello stile di vita.





Autori



Dr. Roberto Benelli

*Presidente della Lega Italiana per la lotta contro i Tumori Sez. di Prato
p. Direttore UO Urologia - Prato*



Dr. Marco Gavazzi

*Urologo - ASL Toscana Centro
p. Responsabile Sez. Endourologia - Prato*

Con il contributo delle Dr.sse:

Emanuela Bartolozzi, Francesca Ramundo, Costanza Fatighenti, Benedetta Marchesini

Edizioni Partner-Graf srl

Luglio 2016



Via F. Ferrucci, 73
59100 PRATO
www.partnergraf.it