

·综述·

代谢综合征与良性前列腺增生合并下尿路症状的关系及治疗研究

刘柏基,熊波波

(云南博亚医院/昆明医科大学第二附属医院泌尿外科,云南 昆明 650000)

摘要:代谢综合征(MetS)包含胰岛素抵抗,中心性肥胖,血脂异常和高血压。越来越多的证据表明, MetS 成为良性前列腺增生(BPH)发展及相关的下尿路症状(LUTS)的男性重要危险因素之一。本文从 MetS 的定义及其在 BPH-LUTS 中的流行病学和生物学角度分析 MetS 与 BPH-LUTS 的关系,以及 α -受体阻滞剂和 5 α -还原酶抑制剂、双胍类药物、他汀类药物及改变生活方式和减轻体重方式治疗 BPH-LUTS 合并 MetS 作一综述, 以期为临床治疗提供参考。

关键词:胰岛素抵抗;下尿路症状;代谢综合征;前列腺增生

中图分类号:R697

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.17.010

文章编号:1006-1959(2019)17-0028-04

Relationship between Metabolic Syndrome and Benign Prostatic Hyperplasia with Lower Urinary Tract Symptoms and Treatment

LIU Bai-ji, XIONG Bo-bo

(Department of Urology, Yunnan Boya Hospital/the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China)

Abstract: Metabolic syndrome (MetS) contains insulin resistance, central obesity, dyslipidemia, and hypertension. There is increasing evidence that MetS is one of the major risk factors for men with benign prostatic hyperplasia (BPH) development and associated lower urinary tract symptoms (LUTS). This article analyzes the relationship between MetS and BPH-LUTS from the definition of MetS and its epidemiology and biology in BPH-LUTS, as well as α -blockers and 5 α -reductase inhibitors, biguanides, statins. A review of BPH-LUTS combined with MetS in the treatment of drugs and lifestyle changes and weight loss methods, in order to provide a reference for clinical treatment.

Key words: Insulin resistance; Lower urinary tract symptoms; Metabolic syndrome; Benign prostatic hyperplasia

代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)是一系列代谢危险因素的集合,包括胰岛素抵抗、中心性肥胖、血脂异常和高血压等^[1]。随着经济的发展和人们生活方式的改变, MetS 的患病率呈现逐年上升的态势,世界范围内约有 1/4 的人口罹患 MetS。良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)是老年男性中最常见的疾病之一,也是下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)的最常见原因^[1]。BPH 和 LUTS 间的关系复杂,并非所有患有 BPH 的男性都会发生 LUTS,反之亦然。BPH 的患病率在 40 岁呈上升趋势,在 90 岁时患病率达 8%~60%^[2]。有研究表明, MetS 是 BPH 发展及相关 LUTS 的重要危险因素之一^[3]。本文对 MetS 与 BPH 合并 LUTS 之间的关系作一综述。

1 MetS

MetS 目前已成为一个全球性的健康问题,备受关注。1999 年世界卫生组织(WHO)首次公布了 MetS 的定义,包括 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)或胰岛素抵抗及以下任何两种以上即为 MetS: ①体质指数(BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$ 或腰臀比

基金项目:国家自然科学基金(编号:81660422)

作者简介:刘柏基(1981.3-),男,广西平南县人,本科,主治医师,主要从事外科学微创治疗工作

通讯作者:熊波波(1988.9-),男,江西九江人,硕士,住院医师,主要从事泌尿外科学微创治疗工作

(WHR) >0.9 (男)或 >0.85 (女);②TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$ 或 HDL-C $<35 \text{ mg/dl}$ (男), $<39 \text{ mg/dl}$ (女);③血压 $\geq 140/90 \text{ mmHg}$;④其它为微量白蛋白尿:白蛋白排泄 $\geq 20 \mu\text{g/min}$ ^[4]。1999 年欧洲胰岛素抵抗研究小组(EGIR)认为,胰岛素抵抗是 MetS 的主要原因,并通过采用空腹胰岛素测量胰岛素抵抗,以腰围(WC)作为中心性肥胖的衡量指标,包括高胰岛素血症及以下任何两种以上即为胰岛素抵抗:①WC $\geq 94 \text{ cm}$ (男),WC $\geq 80 \text{ cm}$ (女);②TG $\geq 177 \text{ mg/dl}$ 或 HDL-C $<39 \text{ mg/dl}$;③血压 $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ 或药物治疗^[5]。2001-2005 年美国成人胆固醇教育计划成人组第 3 次报告中(NCEP-ATP III)重新发布了 MetS 定义,其中对降低空腹血糖受损(IFG)的阈值进行了重大修改,包括以下任何三种以上即为 MetS:①WC $\geq 102 \text{ cm}$ (男),WC $\geq 88 \text{ cm}$ (女);②TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$ 或药物治疗;③HDL-C $<40 \text{ mg/dl}$ (男), $<50 \text{ mg/dl}$ (女)或药物治疗;④收缩压 $\geq 130 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 85 \text{ mmHg}$ 或药物治疗;⑤空腹血糖 $\geq 100 \text{ mg/dl}$ 或药物治疗^[6]。2005 年国际糖尿病联合会(IDF)制定了一套新的实用全球标准,该定义将中心性肥胖视为一个重要组成部分,不同种族群体之间的 WC 显著不同,WC 的推荐临界值存在特异性,对于欧洲人来说,WC $\geq 94 \text{ cm}$;对于亚洲男性来说,WC $\geq 90 \text{ cm}$;对于美国男性来说,WC $\geq 102 \text{ cm}$ 。故中心性肥胖定义为 WC 种族特

异性或 BMI>30 kg/m²。包括中心性肥胖以下任何两种以上即为 MetS: ① TG ≥150 mg/dl 或用药; ② HDL-C<40 mg/dl(男), <50 mg/dl(女)或药物治疗; ③收缩压 ≥130 mmHg 或舒张压 ≥85 mmHg 或用药; ④空腹血糖 ≥100 mg/dl 或既往诊断为 T2DM^[7]。总之, 简便、全球统一的标准有助于全球范围内的广泛应用, 为全球范围内的临床实践和流行病学研究提供方便, 对了解代谢综合征所有组分具有深远意义。

2 MetS 与 BPH 和 LUTS 的相关性

MetS 的发生是复杂的遗传与环境因素相互作用的结果, 其发病机制尚未明确。MetS 与 BPH 疾病进展的机制也尚未明确, 但越来越多的临床试验证明二者可能存在相关性。张凤龙^[8]的研究表明, MetS 及其组分是诱发 BPH 的危险因素, 且能够促进 BPH 的发生及临床进展。Zhao S 等^[9]研究结果显示, 具有 3 种或更多种 MetS 组分的男性患 LUTS 的风险增加, 且糖化血红蛋白, 高血压病史和低 HDL-C 与 LUTS 之间存在明显的正相关性。而 BPH 与 MetS 常伴随出现, MetS 是 BPH 的常见伴发疾病或伴随症状, 且近年研究发现, MetS 可能是 BPH 的病因学之一^[10]。

MetS 和 LUTS 之间的关系基于相互矛盾的结果。针对大多数美国和欧洲人口研究表明, MetS 和 LUTS 存在正相关关系, 但亚洲的研究往往表现出相反的结果^[11], 表明种族、饮食和生活方式可能是 MetS 和 LUTS 关联的核心问题。有研究报道^[12], 60 岁以上人群中, 患有 3 种以上 MetS 组分者较无 MetS 组分者发生 LUTS 的风险增加 80%。Traish AM 等^[13]研究表明, MetS 使男性 LUTS 的患病率增高、严重程度增加^[14]。罗文^[15]研究表明, MetS 的 5 个代谢异常组分的患病率从高到低依次为: 中心性肥胖 (27.7%)、高甘油三酯 (24.5%)、血压升高 (24.1%)、低 HDL-C (19.9%)、高空腹血糖 (13.3%); 随着代谢异常组分的增加, LUTS 的患病风险明显增加, 当中心性肥胖及 4 个代谢异常组分出现时, 其 LUTS 的患病风险最高 (OR=2.984)。MetS 人群的 IPSS 评分以及 QOL 评分显著高于非 MetS 人群, 且 MetS 单一危险因素高血压、糖尿病或肥胖主要影响 70-79 岁高龄男性人群的 LUTS^[16]。

3 MetS 组分与 BPH 和 LUTS 的关系

3.1 胰岛素抵抗 胰岛素是前列腺上皮细胞的促分裂原和生长因子^[17], 其与较低的性激素结合球蛋白结合, 增加了前列腺细胞中雄激素和雌激素量, 提高了 BPH 发病风险^[18]。胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 可促进前列腺上皮细胞生长, 胰岛素受体与 IGF 受体具有同源性。胰岛素可与 IGF 受体结合并激活 IGF

信号传导途径促进前列腺生长^[19]。高血糖可以增加平滑肌细胞和神经组织中细胞质中的游离钙离子, 导致交感神经系统激活。这种激活可能使前列腺平滑肌张力增加, 最终导致 LUTS 恶化^[20]。虽然早期高胰岛素血症可能对减少 LUTS 有益, 但慢性高胰岛素血症会引起前列腺炎症和过度生长, 并且已被证实与 LUTS 恶化有关^[21]。Nayak BS 等^[22]研究发现, 空腹血浆胰岛素是前列腺体积增加的独立危险因素。空腹血浆胰岛素水平 <7 mU/ml 患者, BPH 生长率为 0.84 ml/年; 而空腹血浆胰岛素水平 >13 mU/ml 的患者, BPH 生长率为 1.49 ml/年, 这表明胰岛素是 BPH 的启动因子。Kupelian V 等^[23]研究证明, BPH 患者中糖尿病使中重度 LUTS 的风险增加 1 倍。

3.2 中心性肥胖 肥胖可增加芳香酶活性, 使睾酮向雌二醇转换增加, 导致高雌激素血症, 从而引起肥胖男性的胰岛素抵抗, 同时可抑制促性腺激素分泌和睾酮的产生, 使性腺功能减退。性腺功能减退的肥胖患者体内雌激素与雄激素比例失衡, 导致雌激素高而雄激素较低, 对前列腺体积有所影响^[24]。内脏脂肪组织分泌各种生物活性物质, 称为脂肪细胞因子, 可诱导胰岛素抵抗和相关的促炎和致动脉粥样硬化作用, 内脏脂肪蓄积后脂联素的减少刺激了肌肉中的葡萄糖代谢和脂肪酸氧化, 增强了胰岛素的敏感性^[25]。肥胖和 LUTS 之间的关系一直存在争议, 一项基于人口的大型前瞻性研究招收了 51529 名 40-75 岁的美国男性, 随访时间超过 16 年, 其结果显示, 青年时期肥胖和体重增加与 LUTS 的发生率和进展密切相关^[26]。Gacci M 等^[27]研究表明, 中心性肥胖 (WC>102 cm) 是 BPH 手术治疗后持续尿频等症状的主要决定因素。

3.3 血脂异常 血脂异常与 BPH 显著相关^[28]。Martin S 等^[29]研究结果显示, 患有高甘油三酯血症的男储尿 LUTS 改善可能性较低, 腹部脂肪量较大与男性储尿 LUTS 进展相关, 较低的 HDL-C 水平与排尿 LUTS 的恶化有关。Russo GI 等^[30]研究表明, 甘油三酯水平升高与前列腺增大无相关性, 但与 LUTS 风险存在相关性 (OR=1.31, 95%CI: 1.01-1.71)。李培军等^[31]以 462 例术后病理证实为 BPH 的患者为对象进行回顾性分析, 提示 HDL-C 的降低与前列腺体积增大密切相关, 高血脂症同时伴发高血压明显加重 BPH 的 LUTS。

4 MetS 与 BPH 和 LUTS 的防治

4.1 改变生活方式及减轻体重 中心性肥胖是代谢综合征不可或缺的一部分, 可预测 LUTS 的严重程度。且 Zou C 等^[13]研究表明, 不同种族的生活和饮食方式患者 MetS 和 BPH-LUTS 存在正相关关系。Ngai HY 等^[25]研究结果显示, 增加身体活动性和体

重减轻呈正比例关系,有利于降低 BPH 和 LUTS 的风险进展。Choo MS 等^[32]研究结果显示,体力活动较少的男性患者(在休闲时间和体力活动中平均能量消耗<140 kcal/d)可能患有更严重的 LUTS 风险。

4.2 α_1 -受体阻滞剂和 5 α -还原酶抑制剂 BPH 的药物短期目标是缓解患者的下尿路症状,长期目标是延缓疾病的临床进展,预防并发症的发生,代表药物为盐酸坦索罗辛及非那雄胺。盐酸坦索罗辛是长效 α_1 -受体阻滞剂,对 α_1 -受体有高度选择性,可减少前列腺平滑肌张力和膀胱出口动力学梗阻,达到减轻患者症状目的。非那雄胺是 5 α -还原酶抑制剂,可选择性抑制 II 型 5 α -还原酶活性。通过降低前列腺组织内双氢睾酮(DHT)的含量来缩小前列腺体积,减轻膀胱出口梗阻,缓解尿频、尿急、排尿困难等 LUTS,延缓膀胱功能恶化。两种药物联合使用适合治疗中重度 LUTS 且有 BPH 进展风险的 BPH 患者。但 BPH 合并 MetS 患者使用 α -受体阻滞剂和 5 α -还原酶抑制剂时,可受 MetS 的负面影响。Cyrus A 等^[33]通过对 100 例 BPH 患者,分别给予 MetS 患者和非 MetS 患者盐酸坦索罗辛和非那雄胺治疗,结果显示 MetS 患者的前列腺平均体积高于非 MetS 患者,且非 MetS 患者 IPSS 评分降低 11 个单位,而 MetS 患者 IPSS 评分仅降低 6 个单位。

4.3 双胍类药物 二甲双胍是一种口服双胍类抗高血糖药和胰岛素增敏剂,可抑制肝脏糖异生,增强外周葡萄糖摄取,同时可减轻前列腺上皮细胞的增殖^[34]。Xu C 等^[35]研究表明,与没有糖尿病的患者相比,糖尿病男性的中度或重度 LUTS 的发生率更高;对于患有糖尿病的患者,不服用药物的患者比服用药物的患者患中度或重度 LUTS 的几率更高。然而,Wallner LP 等^[36]通过对 40~79 岁非裔美国男性进行研究显示,在调整年龄和 BMI 后,高血糖,高胰岛素血症和胰岛素抵抗以及 BPH 的负担和进展之间并没有相关性。因此,有必要对血糖控制和 BPH 进展的关联性进行更多的临床研究。

4.4 他汀类药物 辛伐他汀和阿托伐他汀可降低前列腺体积,改善 LUTS,并可能通过降低胆固醇和抗炎因子来减缓 BPH 的临床进展。Zhang X 等^[37]研究表明,接受辛伐他汀治疗的患者前列腺体积减少比接受阿托伐他汀的患者更为显著。目前大多数研究受限于样本量小,无法控制混杂、横截面设计和随访时间,还需更多的大样本、多中心及更长随访时间的相关研究,以确定他汀类药物在 BPH/LUTS 中的预防和治疗作用。

5 总结

随着人口结构的变化以及当今人群的老龄化,BPH 合并 MetS 的患者呈逐年上升趋势。MetS 及其

组分是诱发 BPH 发生及临床进展的危险因素,同时也增加了 LUTS 进展的风险。对于 BPH-LUTS 合并 MetS 的患者临床上主要解决患者的 LUTS 问题,一方面对患者口服 BPH 药物或者手术治疗来缓解 LUTS,另一方面通过控制血糖、血脂及血压等方式进行治疗;除了药物,改变生活方式也相当重要,比如加强运动、控制饮食及体重等,可能对 BPH-LUTS 合并 MetS 的患者控制 LUTS 有一定的帮助。BPH-LUTS 与 MetS 之间的机制及相关治疗也是目前研究的热门,其结果仍需更多的前瞻性、多中心的数据来验证。

参考文献:

- [1]Russo GI,Regis F,Spatafora P,et al.Association between metabolic syndrome and intravesical prostatic protrusion in patients with benign prostatic enlargement and lower urinary tract symptoms(MIPS Study)[J].BJU Int,2018,121(5):799-804.
- [2]Lim KB.Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia [J].Asian J Urol,2017,4(3):148-151.
- [3]de la Taille A,Descazeaud A,Robert G.How to prevent LUTS due to BPH development and progression [J].Prog Urol, 2018,28(15):821-829.
- [4]张丽霞.代谢综合征与糖尿病和心血管疾病[J].诊断学理论与实践,2007,6(2):172-174.
- [5]Al Hussein Alawamlh O,Al Hussein Al Awamlh B,Lee RK. Metabolic syndrome and voiding dysfunction[J].Curr Opin Urol, 2017,27(5):403-408.
- [6]杨昌国.美国 NCEP 专家组的第三次报告中与临床实验室有关的若干问题[J].临床检验杂志,2003,21(2):117-118
- [7]纪立农.国际糖尿病联盟代谢综合征全球共识定义解读[J].中华糖尿病杂志,2005,13(3):175-177.
- [8]张凤龙.代谢综合征对良性前列腺增生患者临床进展性的影响[J].中国民康医学,2016,28(16):1-4,17.
- [9]Zhao S,Chen C,Chen Z,et al.Relationship between Metabolic Syndrome and Predictors for Clinical Benign Prostatic Hyperplasia Progression and International Prostate Symptom Score in Patients with Moderate to Severe Lower Urinary Tract Symptoms[J].Urol J,2016,13(3):2717-2726.
- [10]彭涛,庄红雨,姜永光.代谢综合征各组分与良性前列腺增生症的相关性研究[J].中国全科医学,2017,20(2):144-149.
- [11]Sebastianelli A,Gacci M.Current Status of the Relationship Between Metabolic Syndrome and Lower Urinary Tract Symptoms[J].Eur Urol Focus,2018,4(1):25-27.
- [12]Rohrmann S,Smit E,Giovannucci E,et al.Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)[J].Int J Obes(Lond),2005,29(3):310-316.
- [13]Zou C,Gong D,Fang N,et al.Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients[J].World J Urol,2016(34):281-289.
- [14]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[J]. *Urology*,2013,81(6):1325-1329.

[15] 罗文. 代谢综合征与下尿路综合征的相关性研究[J]. 中南大学,2012.

[16] Pan JG, Jiang C, Luo R, et al. Association of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients of different age decades[J]. *Urol Int*,2014(93):10-16.

[17] Haghsheno MA, Mellström D, Pecker R, et al. Lower urinary tract symptoms are associated with low levels of serum serotonin, high levels of adiponectin and fasting glucose, and benign prostatic enlargement[J]. *Scand J Urol*,2015,49(2):155-161.

[18] Ryl A, Rotter I, Miazgowski T, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence [J]. *Diabetol Metab Syndr*,2015(7):94.

[19] Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome[J]. *Nat Rev Urol*,2016,13(2):108-119.

[20] Fu Y, Zhou Z, Yang B, et al. The Relationship between the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia and Metabolic Syndrome: A Prospective Study[J]. *Urol Int*,2016,97(3):330-335.

[21] Lotti F, Corona G, Vignozzi L, et al. Metabolic syndrome and prostate abnormalities in male subjects of infertile couples [J]. *Asian J Androl*,2014,16(2):295-304.

[22] Nayak BS, Sinanan K, Sharma S, et al. Investigating the link between benign prostatic hypertrophy, BMI and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*,2017,11(Suppl 2):S627-S630.

[23] Kupelian V, Araujo AB, Wittert GA, et al. Association of moderate to severe lower urinary tract symptoms with incident type 2 diabetes and heart disease[J]. *J Urol*,2015,193(2):581-586.

[24] DeLay KJ, Kohler TS. Testosterone and the Prostate: Artifacts and Truths[J]. *Urol Clin North Am*,2016,43(3):405-412.

[25] Ngai HY, Yuen KS, Ng CM, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: An update[J]. *Asian J Urol*,2017,4(3):164-173.

[26] Mondul AM, Giovannucci E, Platz EA. A prospective study of obesity, and the incidence and progression of lower urinary tract symptoms[J]. *J Urol*,2014,191(3):715-721.

[27] Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, et al. Central obesity is predictive of persistent storage lower urinary tract symptoms(LUTS) after surgery for benign prostatic enlargement: results of a multi-centre prospective study[J]. *BJU Int*,2015,116(2):271-277.

[28] Chiu YL, Kao S, Lin HC, et al. Benign prostatic enlargement is not associated with diabetes: a population-based study[J]. *Andrology*,2015,3(5):933-936.

[29] Martin S, Lange K, Haren MT, et al. Risk factors for progression or improvement of lower urinary tract symptoms in a prospective cohort of men[J]. *J Urol*,2014,191(1):130-137.

[30] Russo GI, Castelli T, Urzi D, et al. Connections between lower urinary tract symptoms related to benign prostatic enlargement and metabolic syndrome with its components: a systematic review and meta-analysis[J]. *Aging Male*,2015,18(4):207-216.

[31] 李培军, 张祥华, 郭利君, 等. 高血脂症与良性前列腺增生相关性的临床研究[J]. *中华外科杂志*,2005(2):387-389.

[32] Choo MS, Han JH, Shin TY, et al. Alcohol, Smoking, Physical Activity, Protein, and Lower Urinary Tract Symptoms: Prospective Longitudinal Cohort[J]. *Int Neurourol J*,2015,19(3):197-206.

[33] Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, et al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia[J]. *Korean J Urol*,2014,55(12):814-820.

[34] Mosli HH, Esmat A, Atawia RT, et al. Metformin Attenuates Testosterone-Induced Prostatic Hyperplasia in Rats: A Pharmacological Perspective[J]. *Sci Rep*,2015(5):15639.

[35] Xu C, Xu Y, Shen Z, et al. Effects of metformin on prostatic tissue of rats with metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia[J]. *Int Urol Nephrol*,2018,50(4):611-617.

[36] Wallner LP, Hollingsworth JM, Dunn RL, et al. Hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, and the risk of BPH/LUTS severity and progression over time in community dwelling black men: the Flint Men's Health Study [J]. *Urology*,2013,82(4):881-886.

[37] Zhang X, Zeng X, Dong L, et al. The effects of statins on benign prostatic hyperplasia in elderly patients with metabolic syndrome[J]. *World J Urol*,2015,33(12):2071-2077.

收稿日期: 2019-4-2; 修回日期: 2019-4-19

编辑/杜帆