

Metabolik Sendrom ve alt üriner sistem semptomları

Dr. Emre Huri, Dr. Murat Bağcıoğlu

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Günümüzde, metabolik sendrom ve bileşenleri, özellikle modernleşmiş toplumlarda yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Bu sendromun tüm sistemlerde olduğu gibi üriner sistem üzerine de etkileri vardır. Alt üriner sistemde gözlenen obstrüktif ve irritatif semptomların sıklık ve şiddetindeki artışla metabolik sendrom ve komponentlerinin ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. Bu yazıda, literatür eşliğinde bu ilişki incelenmiş, patofizyolojik mekanizma ve üriner sistem üzerindeki etkileri tanımlanmıştır.

ABSTRACT

Recently, metabolic syndrome and its components have been accepted as a common and important health problem for the modern communities. This syndrome has effects on urinary system as the many other systems. It has been considered the relationship between metabolic syndrome and the severity and frequency of lower urinary tract irritative and obstructive symptoms. In this paper, the pathophysiological mechanism, the effects of metabolic syndrome on urinary tract and the related parameters were evaluated with the guidance of the literature.

Metabolik sendrom'un uzun yıllar erektil disfonksiyon ile olan ilişkisi araştırılmış, özellikle bu konuda ülkemizde yapılan araştırmalar sonucunda metabolik sendrom tanısı almış hastalarda erektil fonksiyonun da mutlaka değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (1,2). Buna paralel olarak metabolik sendrom'un ürolojik hastalıkların önemli bir kısmında görülebilecek ve semptomlar kompleksi olarak adlandırabileceğimiz alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve ilgili hastalıklarla olan ilişkileri de araştırmıştır.

Geçmişte, yaşlı erkeklerde gözlenen alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS), genellikle doğrudan benign prostat hiperplazisi (BPH), ya da indirekt mekanizmalarla benign prostat büyümesi ya da benign prostatik obstrüksiyonla ilişkili olduğu varsayılmıştır. Bununla birlikte, bazı olgularda tüm bu semptomların BPH ile olan ilişkisini ortaya koymak zor hatta imkansızdır. Son yıllardaki gelişmeler ve bilgiler, yaşlı erkeklerdeki tüm mesane semptomlarının sadece prostatla ilgili olmayıp detrusor hiper ya da hipoaktivitesi, noktürnal poliüri ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (3). AÜSS, mesane dolum ve boşaltım bozukluklarını ifade eden semptomlar topluluğudur. Acil işeme hissi (urgency), noktüri, idrar sıklığının artması (frequency) gibi irritatif semptomlar ve aralıklı, zayıf akımlı işeme, işeme boyunca ve sonunda damlama ve mesanede boşalamama hissi gibi obstrüktif semptomlardan oluşur (4). Benign prostat hiperplazisi ile alt üriner sistem semptomları arasındaki ilişki gibi, yine alt üriner sistem semptomları ile diyabet, kalp hastalıkları gibi kronik hastalıkların, metabolik sendrom komponentlerinin, fiziksel aktivite, alkol ve sigara kullanımı gibi yaşam tarzı faktörlerinin de etkisi olduğu klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır (5-8).

Metabolik sendrom, modern toplumlarda görülme sıklığı artan ve kalp ve damar hastalıkları, böbrek ve karaciğer bozukluklarının gelişmesi için yüksek risk olarak tanımlanan bir hastalıktır (9-12). Bel çevresinin 102 cm'den fazla olması, sistolik kan basıncının 130 mmHg

“Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarla da BPH/AÜSS ve obezite/metabolik sendrom arasında ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Bu hastalıkların patofizyoloji ve tedavisinde ortak risk faktörlerine rastlanılabilir.”

ya da diyastolik kan basıncının 85 mmHg değerinden fazla olması, HDL kolesterol değerinin 40 mg/dl'nin altında olması, tanımlanmış ya da tedavi altında Tip 2 diyabet hastalığı ya da 110 mg/dl üzerinde açlık kan glukoz değeri, trigliserid değerinin 150 mg/dl'nin üzerinde olması bulgularından üç ve daha fazlasına sahip olma durumu ATP III (Adult Treatment Panel III) kılavuz bilgilerinde belirtilmiş ve metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır (13). Bazı kılavuzlara göre tanımlanmış metabolik sendrom parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir (14).

Son 20 yıl içerisinde, A.B.D.'de obezite insidansında dramatik bir artış saptanmıştır. 1991 yılında hiçbir eyalette obezite prevalansındaki artış %20'nin üzerinde değilken, 2007 yılında Colorado dışında tüm eyaletlerde bu oran %20'nin üzerine çıkmış ve hatta eyaletlerin %64'ünde de %25'i geçmiştir (15). Hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL ve insülin rezistansına neden olan obezite, metabolik sendrom için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, obezite ve dolayısıyla metabolik sendromunda son yıllarda artış içinde olduğu söylenebilir. Dünyada sıklığı giderek artan metabolik sendromun Türkiye'de 30 yaş üstü erkeklerin %28 ve kadınların %45'inde görüldüğü saptanmıştır (16).

Tablo 1. Metabolik sendrom tanı kriterleri

	WHO (1998)	EGIR (1999)	AACE (2003)	IDF (2005)	ATP-III (2005)
Zorunlu kriter	IGT, IFG, Tip 2 DM ya da azalmış insülin duyarlılığı	Hiperinsülineminin 75 persantil üzerinde olması	IGT ya da IFG (Diyabet yok)	Artmış bel çevresi (toplumlara özgü)	Yok
Diğer kriterler	+ herhangi 2 kriter	+ herhangi 2 kriter	+ herhangi 2 kriter	+ herhangi 2 kriter	+ herhangi 3 kriter
Vücut ağırlığı	Bel-kalça oranı Erkek >0.90 Kadında >0.85	Bel çevresi Erkek ≥94 Kadında 80 cm	VKİ ≥25 kg/m ³		Bel çevresi erkek ≥102 cm kadında ≥88 cm
Lipid	TG 150 mg/dl ve/veya HDL <35 (erkek) HDL <39 (kadın)	TG ≥150 mg/dl ve/veya HDL <39 (erkek veya kadın)	TG ≥150 mg/dl ve HDL <40 (erkek) HDL <50 (kadın)	1-TG ≥150 mg/dl veya Rx 2-HDL <40 (erkek) HDL <50 (kadın) veya Rx	1-TG ≥150 mg/dl veya Rx 2-HDL <40 (erkek) HDL <50 (kadın) veya Rx
Tansiyon	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg veya Rx	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg
Glukoz	Majör kritere bakınız	IGT, IFG (diyabet yok)	Majör kritere bakınız	≥10 mg/dl (diyabet dahil)	≥10 mg/dl (diyabet dahil)
Diğer	Mikro albuminüri	Yok	Yok	Yok	Yok

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, **IFG:** Bozulmuş Açlık glukozu, **DM:** Diabetes Mellitus, **VKİ:** vücut kitle endeksi, **TG:** Trigliserid, **HDL:** kolesterol, **Rx:** Reçete edilme

Benign prostat hiperplazisinin gelişimi ve alt üriner sistem semptomlarının oluşması kökeni genetik ve hormonal faktörlerle ilişkilidir. Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarla da BPH/AÜSS ve obezite/metabolik sendrom arasında ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Bu hastalıkların patofizyoloji ve tedavisinde ortak risk faktörlerine rastlanabilir. Yapılan birçok kohort çalışmada metabolik sendrom komponentlerinin alt üriner sistem semptomları üzerine olan etkisi incelenmiştir (4).

1985 yılında Glynn ve arkadaşları 2036 erkek üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda beden kitle indeksindeki artışın BPH ile ilişkide olduğunu belirtmiştir (17). Hammersten ve arkadaşları da, BPH nedeniyle AÜSS gelişen 158 hastada, metabolik sendrom komponentleri olan hastaların prostat volümlerinin ve yıllık prostat hacmindeki artışın daha fazla olduğunu tespit etmiş, prostat bezindeki büyüme ile obezite, açlık insülin seviyeleri ve sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptarken, HDL kolesterol seviyeleri ile negatif bir korelasyonun varlığını saptamışlardır (18). İkinci kohort çalışmaları ile kendi bulgularını desteklemişler ve Tip 2 diyabet hastalarında, hipertansiyonu olan ve obez hastalarda BPH prevalansının arttığını söylemişlerdir (19).

Rohrman ve arkadaşları, NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) kohort çalışmasında,

25 yaş üzerinde beden kitle indeksinde artış ile AÜSS arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmiş ve ayrıca 102 cm'den geniş bel çevresi varlığında AÜSS görülme sıklığının arttığını eklemiştir. 2372 erkek olguyu kapsayan araştırmada metabolik sendrom tanısı konulmayan olgulara metabolik sendromun en az üç komponenti tanımlanan olguların %80'inde artmış AÜSS riski saptanmıştır. Diyabeti olanlarda 1.67 ve hipertansiyonu olanlarda da 1.76 kat artmış AÜSS riski belirlenmiştir. Üç veya daha fazla metabolik sendrom komponentine sahip olgularda ise AÜSS riski 1.8 kat artmıştır (20).

2009 yılında, Kupelian ve arkadaşları BACH (Boston Area Community Health) çalışmasında 1899 erkek hasta üzerinde AÜSS ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Metabolik sendrom tanısında ATP III kılavuzu ve AÜSS araştırmasında da Amerikan Üroloji Derneği semptom indeksi kullanılmıştır. Sonuç olarak, metabolik sendrom ile dolmuş fazı semptomlarından ziyade işeme fazı semptomlarının ilişkili olduğu öngörülmüştür. Bu çalışmada, NHANES III çalışmasında saptanan metabolik sendromlu hastalarda AÜSS gelişme prevalansı %19.3'ten %29 gibi bir değere yükselmiştir. Hiç semptomu olmayan ya da sadece bir semptomu olan erkek hastalarda metabolik sendrom gelişme prevalansı %20' lik en düşük değere sahipken, AUA-SI 2-7 arası hafif semptomu olan hastalarda prevalans

%40'dır. Ancak orta-şiddetli semptomları olan hastalarda prevalansta daha fazla artış gözlenmemiştir (21). Tüm bu sonuçlar eşliğinde, AÜSS'nin metabolik sendrom ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Metabolik sendrom ile AÜSS ilişkisinde altta yatan patofizyolojik neden hakkında birçok hipotez geliştirilmiştir. Uzun süreli hiperglisemi sonucunda, pelvik ganglionlardaki parasempatik nöronlarda hasar ve vialitelerinde azalma muhtemel mekanizmalardandır (21).

Hayvan çalışmaları da bu hipotezi desteklemekte, yükselmiş serum glukoz düzeyinin parasempatik nöronlarda arttırdığı nöronal apoptozisin, sempatik nöronlardan daha fazla olduğunu göstermiştir (22). Otonomik nöronlardaki bu dengesiz kayıp, sempatik etkinin parasempatik etkiyi baskılamasına ve mesane boynu obstrüksiyonu gelişimi ve mesane kontraktilesinin azalmasına, dolayısıyla obstrüktif semptomların gelişimine neden olabilmektedir. Rat modellerinde metabolik sendrom nedeniyle gözlenen otonomik hiperaktivite, parasempatik ve sempatik disregülasyon nedeniyle prostat bezinin büyümesi, farklılaşması ve BPH gelişimi gösterilmiştir (23,24). Yağdan zengin diyet ile beslenen ratlarda da hiperlipidemi gelişmiş ve bu prostat dokusunun büyümesine ve aşırı aktif mesane gelişimine neden olmuştur (25). Tavşan modellerinde geliştirilen arteriyel yetmezlik sonucunda mesane

“Amerikan Üroloji Derneği semptom skorlama sistemini (AUA-SI) kullanarak yaptıkları çalışmada, Tip 2 diyabet tanısıyla takip edilen kadın hastaların, %36.7’sinde orta-şiddetli derecede (AUA-SI>7) AÜSS varlığını saptamışlardır.”

aşırı aktivasyonu, fibrozis, nöropati ve mesane kompliyansında azalma belirlenmiştir (26). Tüm bu modeller metabolik sendrom komponentleriyle AÜSS arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

2010 yılında, Tai ve arkadaşları da, Tip2 diyabetli 850 kadın hasta ile yaptıkları çalışmada metabolik sendrom komponentlerinin AÜSS üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Amerikan Üroloji Derneği semptom skorlama sistemini (AUA-SI) kullanarak yaptıkları çalışmada, Tip 2 diyabet tanısıyla takip edilen kadın hastaların, %36.7’sinde orta-şiddetli derecede (AUA-SI>7) AÜSS varlığını saptamışlardır. Ulaştıkları sonuçlara göre, metabolik sendromlu kadın hastalarda, sendromu olmayanlara göre total ve dolum fazı semptom skorlarındaki artışın, işeme

fazı semptom skorlarındaki artıştan daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Metabolik sendrom komponentlerinin 4’ünü veya 5’ini taşıyan hastaların semptom skorlarındaki artışın anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca tüm semptomların ayrı ayrı incelenmesi sonunda, acil işeme hissi, noktüri ve kesik kesik idrar yapma (intermittancy) gibi semptomların metabolik sendromu olan hastalarda diğerlerine göre anlamlı derecede fazla olduğunu belirtmişlerdir. Muhtemel patofizyolojik yolak olarak da mikrovasküler orijinli, ateroskleroz ilişkili kronik mesane iskemisi ve bu iskeminin mesanenin yapı ve fonksiyonunda yol açtığı bozuklukları suçlamışlardır (27).

Metabolik sendrom komponentlerinden biri olan artmış açlık kan glukozu nedeniyle hiperinsülinemi ve insülin rezistansı gelişmektedir. Glukoz regulasyon mekanizmaları prostatın büyümesini regüle eder. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), tüm vücutta olduğu gibi prostat bezi üzerinde de büyüme etkisi oluşturur (21). Prostat hacmi artmış erkeklerde serum insülin ve serum IGF bağlayan protein-3 de yüksek oranlarda bulunmuştur. Ayrıca yüksek serum IGF-1, IGF bağlayan protein-3 ve serum insülin seviyeleri klinik BPH ve BPH cerrahisi riskini arttırmaktadır (28,29). Parsons ve arkadaşları, artmış açlık kan glukoz değerlerinin ve diyabetin AÜSS gelişimine neden olduğunu göstermişlerdir (30). NHANES III kohort çalışmasında Rohrman ve arkadaşları, diyabeti olan

erkeklerin olmayanlara göre %67 oranında AÜSS görülmesinin olası olduğunu göstermişlerdir (20).

Metabolik sendromla AÜSS arasındaki ilişki olmadığını gösteren bir çalışma 2009 yılında yayınlanmıştır. Temml ve arkadaşları 2371 erkek ve 731 kadın hasta ile yaptıkları çalışma sonuçlarına göre metabolik sendrom ve komponentlerinin hem erkeklerde hem de kadınlarda AÜSS arttırmadığını, ilişki olmadığını iddia etmişlerdir (31).

Metabolik sendrom ile AÜSS arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Obezite, hipertansiyon, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, HDL düzeyindeki düşüklük gibi metabolik sendrom komponentlerinin, mikrovasküler orijinli patofizyolojik yolaklar sonucunda hem erkek hem de kadın hastalarda dolum ve işeme fazında irritatif ve obstrüktif ürolojik semptomlara neden olduğu, var olan semptomların şiddetinde artışlara neden olduğu gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo verme ile obezite ve insülin direnci azaltılabilir. Sedanter yaşamdan spor ve fiziksel aktivitenin artırıldığı hareketli bir yaşama geçmek ilk adım olmalıdır. Hastaların tedavisi ve semptomların önlenmesi aşamasında, metabolik sendrom komponentlerine yönelik medikasyonun, yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması sonucunda yüz güldürücü sonuçlara daha kısa sürede ve daha yüksek başarı oranlarıyla ulaşılabileceği unutulmalıdır.

Kaynaklar

- Bal K, Oder M, Sahin AS, Karataş CT, Demir O, Can E, Gümüş BH, Ozer K, Sahin O, Esen AA. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction. Urol 2007; 69; 356-360
- Demir T, Demir O, Kefi A, Comlekci A, Yesil S, Esen A. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. Int J Urol 2006; 13:385-388
- Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur Urol 2006 ; 49(4): 651-658.
- Moul S, McVary KT. Lower urinary tract symptoms, obesity and the metabolic syndrome. Curr Opin Urol 2010, 20;7-12
- Fitzgerald MP, Link CL, Litman HJ et al: Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. Eur Urol 2007; 52:407.
- Joseph MA, Harlow SD, Wei JT et al: Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population based sample of African-American men. Am J Epidemiol 2003; 157:906.
- Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H et al: Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 2000; 163: 1725.
- Rohrman 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). Int J Obes (Lond) 2005; 29:310.
- Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D’Agostino Sr RB, Wilson PW. Impact of insülin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. Diabetes Care 2007 30: 1219-1225.
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, Hirakata H, Iida M. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. Am J Kidney Dis 2006 48: 383-391.
- Watanebe S, Yaginuma R, Ikejima K, Miyazaki A. Liver diseases and metabolic syndrome. J Gastroenterol 2008 43: 509-518.
- Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insülin resistance, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2005 90:1578-1582.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2001. JAMA 285: 2486-2497.
- Orbay E. Birinci basamakta metabolik sendrom. Aile Hekimliği Dergisi 2008; 2:28-34
- Behavioral risk factor surveillance system (database on the internet) www.cdc.gov/brfs.2009.
- Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: Major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis 2002; 165: 285-292.
- Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR, Silbert JE. The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the Normative Aging Study. Am J Epidemiol 1985; 121: 78-90.
- Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insüline profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. Blood Press 1999; 8: 29-36.

19. Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, Mellstrom D. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998; 1: 157-162.
20. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Association of obesity with lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in The Third National Health and Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 390-397.
21. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA, et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol* 2009; 182: 616-624.
22. Celtek S, Rodrigo J, Lobos E, et al. Selective nitrenergic neurodegeneration in diabetes mellitus: a nitric-oxide dependent phenomenon. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1804-1812.
23. McVary KT, Razzaq A, Lee C, et al. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod* 1994; 51: 99-107.
24. Golomb E, Rosenzweig N, Eilam R, Abramovici A. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. *J Androl* 2000; 21: 58-64.
25. Rahman NU, Phonsombat S, Bochinski D et al. An animal model to study lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: the hyperlipidemic rat. *BJU Int* 2007; 100: 658-663.
26. Azadzi KM, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative stress and neurodegeneration in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2007; 178: 710-715.
27. Tai HC, Chung SD, Ho CH, Tai TY, Yang WS, Tseng CH, Wu HP, Yu HJ. *J Clin Metab* 2010; 95(3): 1143-1150.
28. Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ, Sesterhenn IA, Mostofi FK et al. Insulin-like growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2002; 52: 98-105.
29. Nandeesh H, Koner BC, Dorairajan LN, Sen SK. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clin Chim Acta* 2006; 370: 89-93.
30. Parsons JK, Carter HB, Partin AW et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2562-2568.
31. Temml C, Obermayr R, Marszalek M, Rauchenwald M, Madersbacher S, Ponholzer A. Are lower urinary tract symptoms influenced by metabolic syndrome? *Urology* 2009; 73: 544-548.