



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



CARTA AL DIRECTOR

Relación entre el síndrome metabólico y los síntomas del tracto urinario inferior en el varón



Relationship between metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in men

Sr. Director:

El síndrome metabólico (SM) es un trastorno epidémico complejo con un impacto socio-económico alto, debido a su asociación con el aumento de la morbimortalidad. Varios estudios epidemiológicos recientes han encontrado una relación entre el SM y los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) por hiperplasia benigna de próstata (HBP)¹⁻³.

Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos para poder explicar esta relación (fig. 1). Así, la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia secundaria se asocia con el crecimiento prostático. La hiperinsulinemia se relaciona a su vez con un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, y puede contribuir al aumento del tono del músculo liso de la próstata, que resulta en STUI más severos, independientemente del tamaño de la próstata^{4,5}. La hiperglucemia puede desempeñar un papel importante en el aumento de calcio libre citosólico en las células del músculo liso y el tejido neural, que conduce a la activación del sistema nervioso simpático. La vía del factor de crecimiento insulínico tipo 1 o IGF-1 (por su traducción en inglés *insulin-like growth factor-1*) también puede contribuir a la asociación entre la resistencia a la insulina y la HBP. La insulina presenta una similitud estructural con el IGF-1 y puede unirse a su receptor, que puede activar una vía compleja e influir en el crecimiento y proliferación de las células prostáticas⁶.

Se ha propuesto también la hipótesis que la inflamación prostática observada en pacientes con SM puede jugar un papel importante en el desarrollo y la progresión de la HBP. Así, la actividad de las células T en los infiltrados inflamatorios de la próstata puede resultar en la estimulación del estroma y la proliferación de células epiteliales que se sostiene por un mecanismo autoinmune. El daño tisular y el proceso posterior crónico repetitivo de cicatrización de la herida inducida por la inflamación pueden conducir al desarrollo de nódulos de HBP⁷.

Las hormonas sexuales pueden contribuir aún más a esta asociación. Los varones con STUI y HBP a menudo presentan relativamente niveles bajos de andrógenos y altos niveles de estrógenos. Esta condición también se observó en los varones con SM, y puede desempeñar un papel en la patogénesis de la HBP⁸.

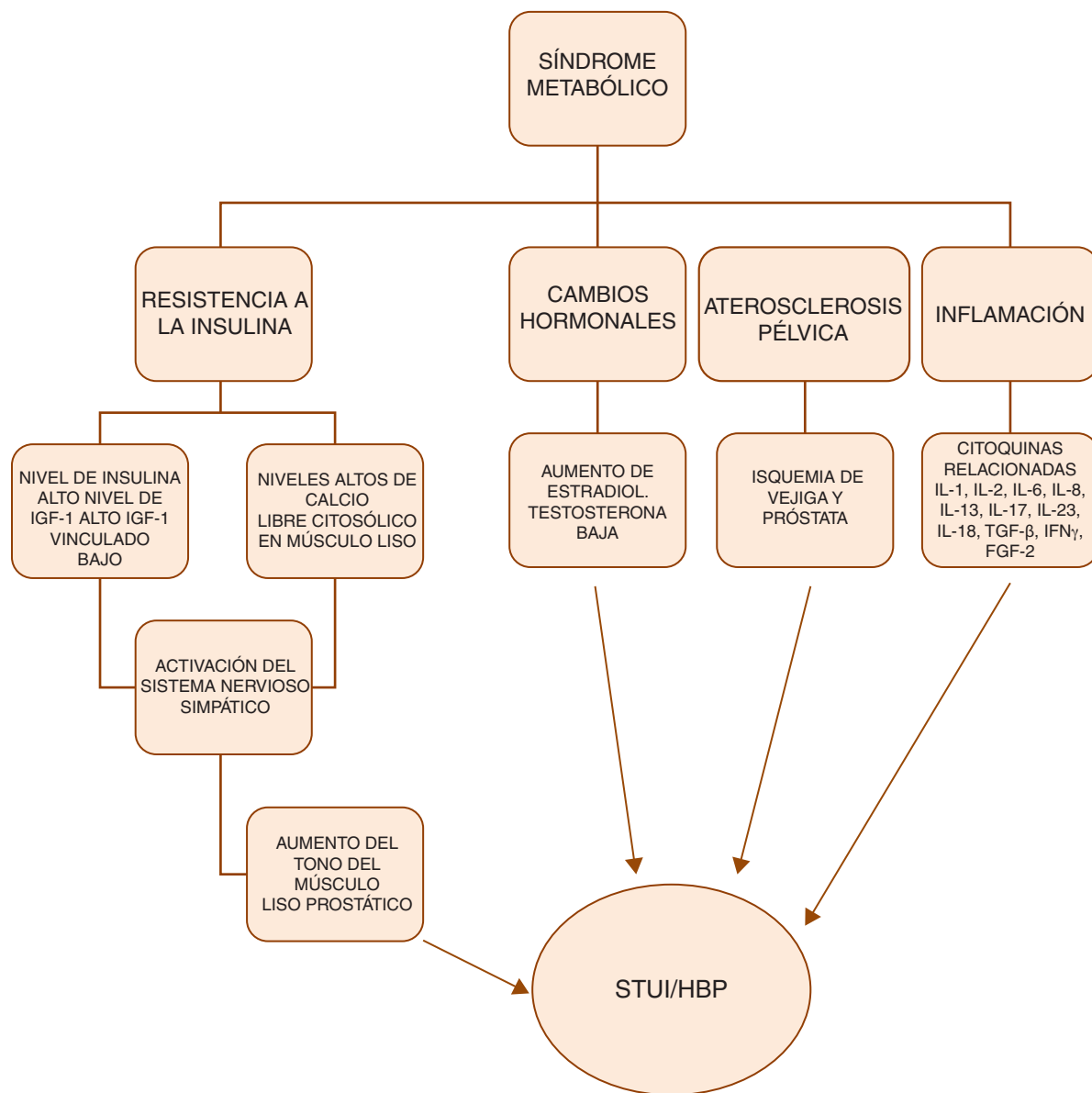
Hipótesis alternativas incluyen que la aterosclerosis pélvica conduce a la isquemia crónica de la vejiga y la próstata, que puede dar lugar a alteraciones funcionales, manifestándose clínicamente como STUI⁶.

¿Qué se ha publicado recientemente?

- De Nunzio et al. publicaron en Italia una serie de 431 pacientes, los cuales fueron estudiados prospectivamente. Ciento tres de 431 pacientes (23,8%) presentaron SM. Los pacientes con SM presentaron mayor puntuación en los síntomas de llenado en el IPSS ($p=0,002$)⁹.
- En 2014, Zamuner et al. publicaron un estudio transversal realizado en un hospital de Brasil. Se estudiaron 490 casos de varones en los cuales encontraron STUI leves, moderados y severos en 350 (71,4%), 116 (23,7%) y 24 (4,9%) de ellos, respectivamente. En general, el SM estaba presente en 198 pacientes (40,4%), lo que representa el 37,4% (131 de 350) con STUI leves, el 46,5% (54 de 116) moderados y el 54,1% (13 de 24) severos, con una potencia estadística del 98,6%. Estos resultados muestran que la asociación de los STUI, volumen prostático y el SM puede ser una coincidencia relacionada con la edad avanzada. Este estudio tiene algunas limitaciones potenciales, ya que se trata de una serie de casos retrospectivo. Sin embargo, se incluyeron un número significativo de pacientes lo que resulta una potencia estadística eficaz. Además, la prevalencia de SM en Brasil es elevada (40,4%), lo que favorece la comparación propuesta entre el SM y los STUI¹⁰.
- Un análisis retrospectivo fue realizado por Kim et al. en 4.076 varones coreanos con una edad media de $52,2 \pm 7,4$ años. En este estudio se discriminaron 2 grupos: uno con SM y otro sin SM (no-SM), el 18,5% de los pacientes fueron incluidos en el grupo de SM. En el grupo con volumen prostático más grande (≥ 28 ml), el *odds ratio* (OR) ajustado por edad en pacientes con STUI moderados-severos fue significativamente menor en los sujetos con SM que tenían 3 factores de riesgo metabólico (hipertensión e hipertrigliceridemia incluidos; OR: 0,666; $p < 0,01$) y en sujetos

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.11.003>

1138-3593/© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



IGF-1 (factor de crecimiento insulínico) tipo 1; IL (interleucina); TGF- β (factor de crecimiento transformante- β); IFN- γ (interferon- γ); FGF-2 (factor de crecimiento de fibroblastos 2)

Figura 1 Mecanismos fisiopatológicos para los STUI/HBP en relación con el SM.

Fuente: adaptado de Nunzio et al.⁶

con SM que tenían 4 o 5 factores de riesgo (OR: 0,612; $p < 0,05$) en comparación con el grupo de no-SM. Confirmaron que en el grupo con SM, al aumentar el número de factores de riesgo (especialmente hipertensión e hipertrigliceridemia), se elevó la probabilidad de tener STUI moderados a severos, especialmente en varones de mediana edad, con mayor volumen prostático¹¹.

- Kwon et al. investigaron la asociación entre el SM y los predictores de la progresión de la HBP. Se incluyeron un total de 778 agentes de policía coreanos de 50 años, con STUI moderados-severos. El SM mostró una asociación significativa con la presencia ≥ 1 predictor de la progresión de la HBP (OR: 1,423, intervalo de confianza del 95%:

1,020-1,986). En este estudio los autores demostraron que el SM se asocia con los predictores de riesgo de progresión clínica de la HBP en varones de 50 años con STUI de moderados a severos¹². Numerosos estudios recientes han revelado que el SM podría tener un papel importante en la etiología de los STUI/HBP. Sin embargo, pocos estudios han informado sobre la relación entre el SM y la progresión clínica en los pacientes con HBP.

- En un estudio transversal reciente, en una cohorte de pacientes con STUI/HBP, se ha demostrado un aumento de más de 5 veces de tener una puntuación de riesgo cardiovascular en la escala de Framingham $\geq 10\%$ en los varones con STUI moderados/severos¹³. Este trabajo,

en definitiva, pone de manifiesto la asociación entre las enfermedades cardiovasculares y los STUI.

Podemos concluir que el SM es un trastorno complejo y altamente prevalente en pacientes con STUI/HBP, y se asocia con varios factores biológicos conocidos y desconocidos, que pueden influir en el microambiente de la próstata. La evidencia acumulada sugiere una asociación entre el SM y sus mediadores y el desarrollo de los STUI/HBP. Es por ello fundamental que los clínicos reconozcamos y manejemos el SM para el beneficio de los pacientes, así como que se fomenten estudios de investigación que ayuden a una mejor comprensión fisiopatológica del SM, lo cual pudiera ayudar a identificar nuevas dianas terapéuticas y estrategias novedosas para reducir el riesgo de progresión de la HBP y mejorar los STUI.

Conflicto de intereses

Los autores hemos tenido en cuenta las instrucciones y las responsabilidades éticas, cumplimos los requisitos de autoría, y declaramos la no existencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yeh HC, Liu CC, Lee YC, Wu WJ, Li WM, Li CC, et al. Associations of the lower urinary tract symptoms with the lifestyle, prostate volume, and metabolic syndrome in the elderly males. *Aging Male*. 2012;15:166–72.
 2. Aktas BK, Gokkaya CS, Bulut S, Dinek M, Ozden C, Memis A. Impact of metabolic syndrome on erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients. *Aging Male*. 2011;14:48–52.
 3. Demir O, Akgul K, Akar Z, Cakmak O, Ozdemir I, Bolukbasi A, et al. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2009;12:29–34.
 4. Russo GI, Cimino S, Fragalà E, Privitera S, La Vignera S, Condorelli R, et al. Insulin resistance is an independent predictor of severe lower urinary tract symptoms and of erectile dysfunction: Results from a cross-sectional study. *J Sex Med*. 2014;11:2074–82.
 5. Rohrmann S, Smith E, Giovannucci E, Platz EA. 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;29:310–6.
 6. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol*. 2012;61:560–70.
 7. Gacci M, Vignozzi L, Sebastianelli A, Salvi M, Giannesi C, de Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: The role of inflammation. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16:101–6.
 8. Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol*. 2010;12:157–80.
 9. De Nunzio C, Cindolo L, Gacci M, Pellegrini F, Carini M, Lombardo R, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic enlargement: A possible link with storage symptoms. *J Urol*. 2014;84:1181–7.
 10. Zamuner M, Laranja W, Cardoso JC, Simões F, Rejowski R, Reis L. Is metabolic syndrome truly a risk factor for male lower urinary tract symptoms or just an epiphenomenon? *Adv Urol*. 2014;203:854.
 11. Kim JH, Doo SW, Yun JH, Yang WJ. Lower likelihood of having moderate-to-severe lower urinary tract symptoms in middle-aged healthy Korean men with metabolic syndrome. *Urology*. 2014;84:665–9.
 12. Kwon H, Kang HC, Lee JH. Relationship between predictors of the risk of clinical progression of BPH and metabolic syndrome in men with moderate to severe symptoms of lower urinary tract. *J Urol*. 2013;81:1325–9.
 13. Russo GI, Castelli T, Privitera S, Fragalà E, Favilla V, Reale G, et al. Increase of Framingham risk score is associated with severity of lower urinary tract symptoms. *BJU Int*. 2015;116:791–6.
- A. Alcántara Montero^{a,c,*} y F.J. Brenes Bermúdez^{b,c}
- ^a *Centro de Salud José María Álvarez, Don Benito, Badajoz, España*
^b *Centro de Salud Llefiá, Badalona, Barcelona, España*
^c *Miembros del Grupo de Trabajo de Nefrourología SEMERGEN, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: a.alcantara.montero@hotmail.com
 (A. Alcántara Montero).