

Bild 1. Nya studieresultat talar för att BPH och prostatacancer kan ses som två nya komponenter i det metabola syndromet, vid sidan av bland andra åldersdiabetes, hypertoni, åderförkalkningssjukdom, fetma och dyslipidemi.

Illustration: Håkan Persson

Benign prostatahyperplasi och klinisk prostatacancer

– två nya komponenter i det metabola syndromet?

I förra numret av Medikament (nr 5/02) skrev Jan Hammarsten en ”lättversion” om sin forskning på sambandet mellan metabola syndromet och benign prostatahyperplasi (BPH) och prostatacancer. Här följer en fullständigare presentation av studien och en diskussion om vilka implikationer resultaten kan få för sjukvården och för det preventiva arbetet.

Internmedicinaren Gerald Reaven myntade 1988 begreppet Syndrome X för en samling sjukdomar och/eller tillstånd, som var relaterade till en insulinresistens till följd av ett defekt insulinmedierat glukosupptag och en sekundär hyperinsulinemi [1]. Syndrome X kallas numera vanligtvis det metabola syndromet. Följande sjukdomar och/eller tillstånd kan idag sägas vara tämligen etablerade komponenter i detta syndrom: åldersdiabetes, hypertoni, åderförkalkningssjukdom, fetma, dyslipidemi, hyperuricemi, hyperinsulinemi, dysfibrinolys och mikroalbuminuri [2]. Det finns emellertid data som talar för att även andra sjukdomar

och/eller tillstånd är fasetter i det metabola syndromet, till exempel den sekulära ökade kroppslängden, tidig menarche, det polycystiska ovariesyndromet, flera olika cancerformer som bröstcancer eller coloncancer [3]. De mest uppenbara endokrina avvikelserna vid det metabola syndromet är förhöjda nivåer av insulin och fritt IGF-1 [3]. Den centrala fetman är ett viktigt tecken på det metabola syndromet i kliniken [4].

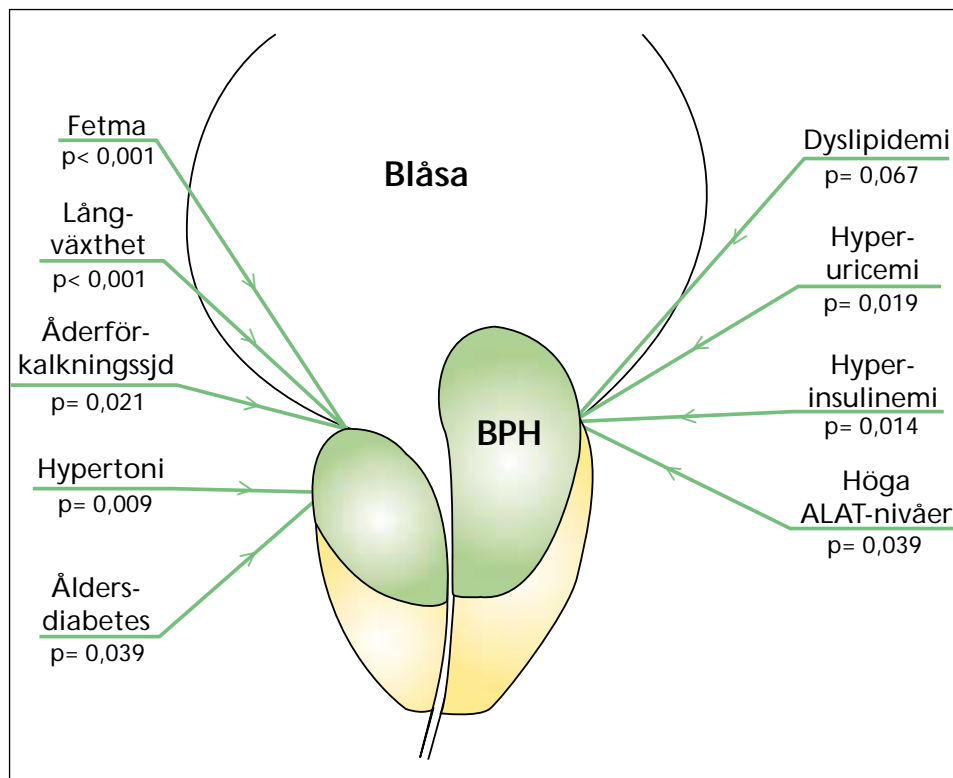
Intresset för detta urologiska forskningsområde började i vår forskargrupp för ett tiotal år sedan med en klinisk observation, att feta män och/eller diabetiska män syntes ha en större prostatakörtlar än

män utan detta tillstånd. Den kliniska observationen genererade flera olika hypoteser, som vi beslöt oss för att undersöka. Hypoteserna utgjorde utgångspunkter för en serie arbeten som syftade till att undersöka om det fanns en länk mellan det metabola syndromet och två viktiga urologiska sjukdomar, nämligen benign prostatahyperplasi (BPH) och klinisk prostatacancer [5, 6, 7, 8, 9].

Hypotestest: BPH är en komponent i det metabola syndromet

De första studierna omfattade BPH-tillväxten hos 307 konsekutiva patienter med LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms), som remitterats till en urologmottagning [5, 6, 7]. Tillväxten användes som en beroendevariabel i en riskfaktoranalys. Materialet dikotomiserades, så att patienter med snabbväxande BPH kunde jämföras med dem som hade långsamt växande BPH. Som uttryck för metabol sjukdom användes åldersdiabetes, hypertoni, åderförkalkningssjukdom, stor kroppslängd, fetma,

Figur 1. Nio av nio komponenter i det metabola syndromet är kopplade till BPH.



dyslipidemi, hyperuricemi, hyperinsulinemi och höga ALAT-nivåer. Om hypotesen är sann bör män med snabbväxande BPH vara statistiskt kopplade till dessa komponenter i det metabola syndromet. I riskfaktoranalysen utföll sex av nio komponenter tillhörande det metabola syndromet som riskfaktorer för snabbväxande BPH, nämligen åldersdiabetes, hypertoni, stor kroppslängd, fetma, dyslipidemi och hyperinsulinemi. I en senare studie som omfattade 220 konsekutiva män med nyligen diagnostiserad klinisk prostatacancer var snabbväxande BPH kopplat till samtliga nio undersökta komponenter i det metabola syndromet (figur ett) [9].

Vetenskapsteoretikern Karl Popper lärde forskare att deras vetenskapliga metodik aldrig kan verifiera, endast falsifiera. Detta koncept kan tyckas vara ett kraftlöst verktyg för att kartlägga verkligheten. Detta är inte sant. Vi har i två av varandra oberoende patientmaterial misslyckats med att falsifiera hypotesen i rubriken. Sammanfattningsvis talar detta starkt för att BPH är en komponent i det metabola syndromet och en av välfärdssjukdomarna.

Hypotestest: BPH är kopplat till utveckling av klinisk prostatacancer

BPH är en godartad tumör som utvecklas i prostatakörtelns övergångszon (transition zone). Klinisk prostatacancer är en malign tumör som vanligtvis utvecklas i

prostatakörtelns perifera zon (peripheral zone). Det har hävdats att klinisk prostatacancer tillhör en grupp av sjukdomar, som kallas välfärdssjukdomar, eftersom de har en hög prevalens i rika, industrialiserade länder i Europa och Nordamerika, jämfört med en del asiatiska länder [10]. Det finns även data som talar för att BPH tillhör denna grupp av sjukdomar [5, 6]. Dessa observationer talar för att det kan finnas en koppling mellan utveckling av BPH och klinisk prostatacancer. Om den hypotesen är sann bör BPH, mätt som BPH-tillväxt, vara statistiskt kopplad till klinisk prostatacancer, mätt som stadium, grad och PSA-nivå. Vi undersökte 220 konsekutiva män

med nyligen diagnostiserad klinisk prostatacancer [8]. Riskfaktoranalysen visade att snabbväxande BPH var statistiskt kopplad till stadium, grad och PSA-nivå. Det innebär att BPH är en riskfaktor för utveckling av klinisk prostatacancer och genererar en hypotes att också klinisk prostatacancer är en komponent i det metabola syndromet.

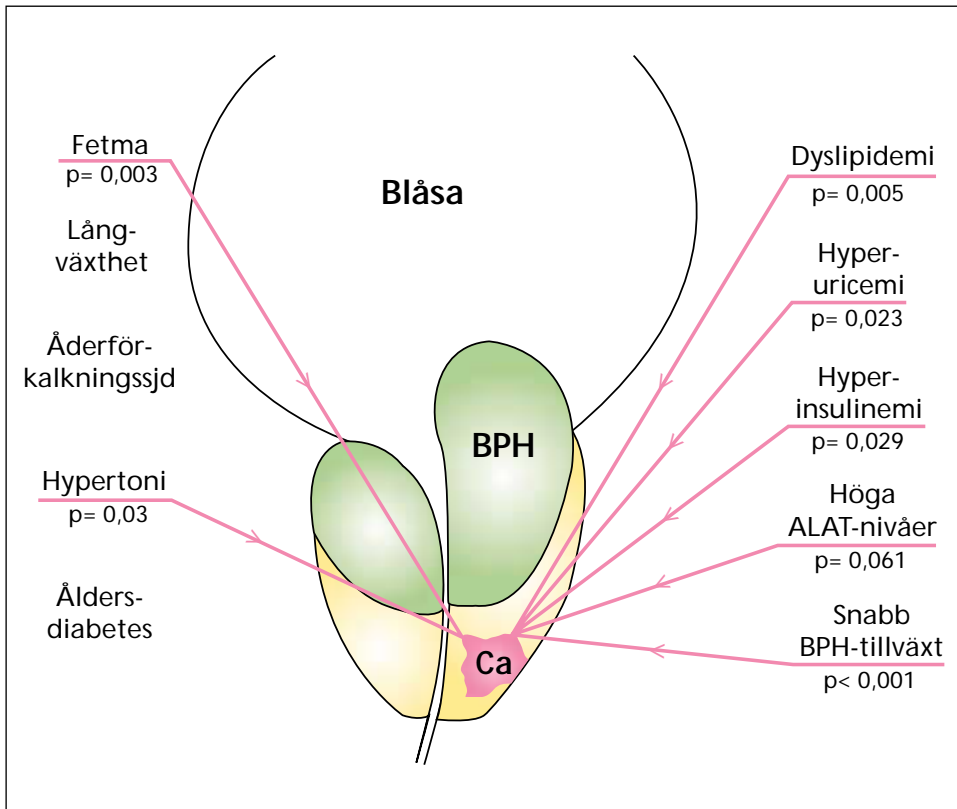
Hypotestest: Prostatacancer är en komponent i det metabola syndromet

I en senare studie undersöktes 299 konsekutiva patienter med nyligen diagnostiserad klinisk prostatacancer [9]. Prostatacancerens stadium, grad och PSA-nivå hos patienten användes som beroendevariabler i riskfaktoranalysen. Som uttryck för metabol sjukdom användes åldersdiabetes, hypertoni, åderförkalkningssjukdom, ökad kroppslängd, fetma, dyslipidemi, hyperuricemi, hyperinsulinemi, höga ALAT-nivåer och snabbväxande BPH. Om hypotesen är sann, bör klinisk prostatacancer, stadium T3 (jämfört med T2) och låg differentieringsgrad (jämfört med hög differentieringsgrad) vara statistiskt kopplad till ovanstående komponenter i det metabola syndromet.

I riskfaktoranalysen utföll följande sju av tio komponenter tillhörande det metabola syndromet som riskfaktorer för klinisk prostatacancer: hypertoni, fetma, dyslipidemi, hyperuricemi, hyperinsulinemi, höga ALAT-nivåer och snabb BPH-tillväxt ➤



BPH är en riskfaktor för utveckling av klinisk prostatacancer och genererar en hypotes att också klinisk prostatacancer är en komponent i det metabola syndromet.



Figur 2. Sju av tio komponenter i det metabola syndromet är kopplade till klinisk prostatacancer.

➤ (Figur 2). Åldersdiabetes föll således ut som riskfaktor för BPH, men inte för klinisk prostatacancer. Det kan emellertid inte uteslutas att inkludering av mer patienter kunde ha givit ett annat utfall för patienter med klinisk prostatacancer. Prevalensen diabetes hos patienter med högt differentierad prostatacancer var nio procent, medan motsvarande siffra för medelhögt och lågt differentierad prostatacancer var 14 procent respektive 17 procent.

Åderförkalkningssjukdom var en svag riskfaktor för BPH, men uppvisade ingen statistisk koppling till klinisk prostatacancer. En möjlig förklaring till detta utfall skulle kunna vara, att medianåldern för diagnos av klinisk prostatacancer är 73 år, medan medianåldern för dödsfall till följd av åderförkalkningssjukdom är 69 år (12). Det kan således i vårt material finnas en bias till följd av överlevnadsselektion.

Sammantaget innebär våra resultat att sju komponenter av tio i det metabola syndromet är riskfaktorer för utveckling av klinisk prostatacancer. Våra data stöder hypotesen att klinisk prostatacancer är en komponent i det metabola syndromet och en av de såkallade välfärdssjukdomarna.

Ett större perspektiv

Våra data bör sättas in i ett större perspektiv. På basis av tillgänglig kunskap kan man göra sig följande bild (bild 1). Om vi före-

ställer oss en havsytta och låter den representera den kliniska horisonten. Långt under havsytan finns på djupet det metabola syndromet, som ett defekt insulinmedierat glukosupptag. Denna metabola rubbning kan vara medfödd. Den kan uppstå under hela livet, kanske redan under fosterlivet, i barndomen, puberteten eller senare. Rubbningen kan betingas av genetiska, hormonella eller livsstilsfaktorer eller en kombination av dessa faktorer. Patienten går omkring med rubbningen i decennier utan att ha en aning om dess existens. Så småningom flyter komplikationerna

upp som isberg över havsytan. Det kan vara vilken komplikation som helst av de sjukdomar och tillstånd som vi kopplar samman med det metabola syndromet. Om det rör sig om åldersdiabetes, hypertoni, dyslipidemi eller någon annan sjukdom eller tillstånd kan bero på den genetiska dispositionen. Våra data talar för att BPH och klinisk prostatacancer kan ses som två nya komponenter i det metabola syndromet.

Implikationer för sjukvården

Självfallet måste ovanstående resultat bekräftas med prospektiva studier. Om slutsatserna är sanna, skulle de emellertid ha omfattande effekter på modern sjukvård, inte bara inom Urologin.

När det gäller BPH, skulle resultaten betyda att varje läkare som konfronteras med en patient med en stor prostatakörtel, skulle överväga möjligheten att patienten samtidigt lider av åldersdiabetes, hypertoni, dyslipidemi eller någon annan komponent i det metabola syndromet. Omvänt bör en läkare som möter en patient med ovanstående åkommor överväga möjligheten att patienten har LUTS, antingen till följd av BPH eller klinisk prostatacancer.

Vad gäller screening av prostatacancer, skulle de nya kunskaperna ge möjlighet till selektiva PSA-screeningprogram, eftersom man kan identifiera högriskgrupper. ➤

“

...varje läkare som konfronteras med en patient med en stor prostatakörtel skall överväga möjligheten att patienten samtidigt lider av åldersdiabetes, hypertoni, dyslipidemi eller någon annan komponent i det metabola syndromet.

➤ I det kliniska arbetet är en annan implikation, att patienter med lokaliserad prostatacancer, som samtidigt lider av en eller flera riskfaktorer, tillhörande det metabola syndromet, skulle ha en sämre prognos och därför skulle vara i större behov av radikal behandling.

När det gäller patienter med mer avancerad prostatacancer, som inte kommer ifråga för radikalt syftande behandling, kan en eller flera riskfaktor betyda, att patienten har en större cancerbörda och en sämre prognos.

En annan implikation är att primär, sekundär och tertiär prevention av klinisk prostatacancer kan komma ifråga.

Ytterligare en annan implikation är att åtgärder kan vidtas för att reducera den metabola störningen och därigenom sakta av progressen av den kliniska prostatacancer. Kost och motionsbehandling skulle därvid kunna komma ifråga, men även farmakologisk behandling skulle kunna aktualiseras.

Sammanfattning

Det metabola syndromet är en vanlig sjukdomsgenerator i länder med västerländsk livsstil. Prevalensen i 70-årsåldern av åldersdiabetes, hypertoni och/eller åder-

förkalkningssjukdom är 10 procent, 50 procent respektive 50 procent [11]. Mer än varannan svensk avlider i en sjukdom relaterad till det metabola syndromet [12]. Den underliggande patogenetiska mekanismen anses vara ett defekt insulin-medierat glukosupptag och en sekundär hyperinsulinemi [1, 3].

En klinisk observation, att feta män och/eller diabetiska män syntes ha en större prostatakörtlar än män utan dessa tillstånd, genererade en serie av vetenskapliga arbeten. Ett viktigt fynd var att nio av nio komponenter i det metabola syndromet var statistiskt kopplade till snabbt växande BPH. Ett annat viktigt fynd var att sju av tio komponenter i det metabola syndromet var kopplade till klinisk prostatacancer, mätt som stadium, grad och PSA-värde.

Resultaten i studierna talar för att det finns en länk mellan det metabola syndromet och två viktiga urologiska sjukdomar, nämligen benign prostatahyperplasi (BPH) och klinisk prostatacancer. Resultaten talar också för att BPH och prostatacancer kan ses som två nya komponenter i det metabola syndromet, vid sidan av bland andra åldersdiabetes, hypertoni, åderförkalkningssjukdom, fetma och dyslipidemi (bild 1). Studierna har

utförts som tvärsnittsstudier av konsekutiva patienter, som remitterats till en urologmottagning. Om resultaten kan bekräftas i prospektiva studier, torde de praktiska konsekvenserna vara stora för sjukvården.



Jan Hammarsten
Docent, överläkare
Kirurgkliniken
Sjukhuset i Varberg

Referenser

1. Reavan GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
2. Timar O., Sestier F and Levy E. Metabolic syndrome X: a review. *Can J. Cardiol.* 2000; 16(6):779-89.
3. Cordain L. Syndrom X – det metabola syndromet. Den kompensatoriska hyperinsulinemin bakom en mångfald sjukdomar. *Medikament* 2001; 5:46-51
4. Björntorp PA. Overweight is risking fate. *Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism.* 199; 13:47-69
5. Hammarsten J, Högstedt B, Holthuis N and Mellström D. Components of the metabolic syndrome - risk factors for the development of benign prostatic hyper-

- plasia. *Prostate cancer and prostatic disease* 1998; 1:157-62.
6. Hammarsten J and Högstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. *Blood pressure* 1999; 8:29-36
7. Hammarsten J and Högstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 2001; 39:151-58
8. Hammarsten J and Högstedt B. Calculated fast-growing benign prostatic hyperplasia – a risk factor for developing clinical prostate cancer. Accepted for publication.
9. Hammarsten J and Högstedt B. Clinical, haemodynamic, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with high stage and high grade clinical prosta-

- te cancer. In preparation
10. Morton MS, Blacklock N, Denis L and Griffiths K. Western diet and prostate cancer: does the available evidence justify dietary advice. In: Schröder FH. *Recent advances in prostate cancer and BPH.* New York: The Parthenon Publishing Group Inc., 1996:61-74
11. DeFronzo RA and Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94
12. State of the art – Hjärtinfarkt och instabil kranskärlssjukdom. Socialstyrelsen SE 10630, Stockholm. <http://www.sos.se/mars/sta014/sta014.htm>