



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MEDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE Mestrado Integrado EM MEDICINA

PATRÍCIA DUARTE REIS

FACTORES DE RISCO DA HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF. ARNALDO FIGUEIREDO

DR. PEDRO NUNES

MARÇO/2012

Este espaço é dedicado àqueles que deram a sua contribuição para que esta dissertação fosse realizada. A todos eles aqui deixo o meu agradecimento sincero.

Ao Professor Arnaldo Figueiredo e Dr. Pedro Nunes pela sua orientação.

À minha família pelo incentivo e apoio incondicional.

Ao João pela sua preciosa ajuda e infinita paciência.

Índice

1	Resumo.....	1
2	Abstract.....	3
3	Abreviaturas	5
4	Introdução	7
5	Objectivos	11
6	Material e métodos	11
7	Resultados	13
7.1	Etiopatogenia	13
7.1.1	Envelhecimento.....	14
7.1.2	Hormonas esteróides	16
7.1.3	Inflamação	18
7.1.4	Componente genética	19
7.1.5	Raça/etnia	21
7.1.6	Contexto Socioeconómico	23
7.1.7	Ambiente.....	24
7.1.8	Síndrome Metabólica	25
7.1.9	Obesidade	27
7.1.10	Diabetes e disrupção na homeostase da glicose.....	30
7.1.11	Hiperinsulinemia	32

7.1.12	Dislipidemia.....	34
7.1.13	Hipertensão arterial	36
7.1.14	Doença cardiovascular.....	37
7.1.15	Dieta	38
7.1.16	Actividade Física.....	40
7.1.17	Consumo de Álcool.....	43
7.1.18	Consumo de Tabaco	45
7.1.19	Consumo de Café	47
7.1.20	Estatura	48
7.1.21	Hormonas tiroideias	49
7.1.22	Factores de risco ocupacionais.....	49
7.2	Potenciais intervenções no estilo de vida	51
7.2.1	Controlo Glicémico	51
7.2.2	Estatinas.....	51
7.2.3	Anti-inflamatórios não esteróides	52
8	Discussão e Conclusões	53
9	Bibliografia.....	77

1 Resumo

Introdução e Objectivos:

A Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) é uma condição muito prevalente nos homens e que tende a aumentar com o envelhecimento. Contudo, apesar do grande impacto na saúde pública, a sua etiopatogenia permanece desconhecida em alguns aspectos.

Pretende-se fazer uma revisão bibliográfica dos artigos recentemente publicados que abordam o tema “Factores de risco da Hiperplasia Benigna da Próstata” e introduzir dados de possíveis intervenções no estilo de vida com potencial para diminuir o risco de HBP.

Material e Métodos:

Identificou-se e reviu-se a literatura em língua Inglesa, acerca do tema factores de risco da HBP através do motor de busca da Web of Knowledge.

Resultados:

A idade e o componente genético são factores de risco estabelecidos para HBP. As hormonas esteroides e inflamação crónica são reconhecidas como importantes factores de desenvolvimento desta patologia.

A raça/etnia, contexto socioeconómico e factores ambientais parecem influenciar o risco de desenvolver HBP.

Emerge a possibilidade de uma relação entre HBP e vários distúrbios metabólicos, conhecidos na sua colectividade como SM. A obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial e doença cardiovascular parecem estar relacionadas com o aumento do risco de HBP.

Pondera-se a hipótese de a HBP condicionar resistência à insulina, levando a hiperinsulinemia secundária, actuando como um possível factor etiológico.

Um estilo de vida saudável, com dieta equilibrada e exercício físico, poderá ter potencial impacto no desenvolvimento ou progressão da HBP.

O consumo moderado e regular de álcool e o tabagismo também parecem ser protectores da patogénese da HBP.

Existem poucos estudos sobre o efeito do consumo do café, estatura, hormonas tiroideias e exposição ocupacional no desenvolvimento da HBP.

Conclusões:

A idade, o componente genético, inflamação e hormonas esteróides são factores de risco estabelecidos para HBP, e também factores de risco modificáveis parecem influenciar substancialmente a sua história natural. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar e esclarecer os mecanismos de acção destes factores de risco na patogénese da HBP.

Apesar da HBP ser inevitável com o avanço da idade, a clara identificação e controle dos factores de risco subjacentes pode permitir uma prevenção eficaz, colocando uma ênfase especial sobre homens em risco.

As variáveis do estilo de vida parecem ser alvos terapêuticos viáveis para retardar o início da doença, evitar a progressão, ou atenuar sintomas.

Palavras-chave: hiperplasia benigna da próstata, sintomas do tracto urinário inferior, epidemiologia, factores de risco, estilo de vida.

2 Abstract

Introduction and Objectives:

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) is a very prevalent condition in men and tends to increase with aging. However, despite the large public health impact, in some respects its pathogenesis remains unknown.

It is intend to do a literature review of recently published articles about "Risk Factors of Benign Prostatic Hyperplasia" and enter data for possible interventions in lifestyle with the potential to reduce the risk of BPH.

Material and Methods:

It was identified and reviewed the English-language literature about risk factors of benign prostatic hyperplasia, through the Web of Knowledge search engine.

Results:

Age and genetic component are established risk factors for BPH. The steroid hormones and chronic inflammation are recognized as important factors for development of this pathology.

The race/ethnicity, socio-economic status and environmental factors seem to influence the risk of developing BPH.

It is possible that BPH and several metabolic disorders, known as Metabolic Syndrome are related. Obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension and cardiovascular disease appear to be related to increased risk of BPH.

The hypothesis that HBP may determine a insulin resistance is being considered, leading to secondary hyperinsulinemia and therefore acting as a possible etiologic factor.

A healthy lifestyle with balanced diet and exercise, can have potential impact on the development or progression of BPH.

Moderate and regular consumption of alcohol and smoking also appear to be protective of the pathogenesis of BPH.

There are few studies about the effect of coffee consumption, height, thyroid hormones and occupational exposure in the development of BPH.

Conclusions:

Age, genetic factors, inflammation and steroid hormones are establish risk factors for BPH, and modifiable risk factors appear to influence substantially its natural history. However, further studies are needed to confirm and clarify the mechanisms of action of these risk factors in the pathogenesis of BPH.

Despite BPH is inevitable with advancing age, the clear identification and control of underlying risk factors may allow effective prevention, with special emphasis on men at risk.

The variables of lifestyle appear to be viable targets for therapy to delay the onset of the disease, preventing the progression, or reducing symptoms.

Key Words: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, epidemiology, risk factors, lifestyle.

3 Abreviaturas

AAG - androstanediol-glicuronídeo

AINES - anti-inflamatórios não esteróides

AUA-SI - *American Urological Association Symptom Index*

BLSA – *Baltimore Longitudinal Study of Aging*

COX-2 – ciclo-oxigenase-2

DCV – doença cardiovascular

DHA - ácido docosahexaenoico

DHEA-S - sulfato de desidroepiandrosterona

DHT – dihidrotestosterona

DM – Diabetes Mellitus

EPA - ácido eicosapentaenoico

HDL – lipoproteínas de elevada densidade

HBP – hipertrofia benigna da próstata

HTA – hipertensão arterial

HUNT – *Nord-Trondelag Health Study*

IGF-1- factor de crescimento insulín-like -1

IGFBP-3 – proteína de ligação ao factor de crescimento insulín-like -3

IMC – índice de massa corporal

I-PSS - *International Prostate Symptom Score*

LDL – lipoproteínas de baixa densidade

LUTS – sintomas do tracto urinário inferior

NCEP ATP III - *National Cholesterol Education Program adult treatment panel III*

NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*

NIDDM - diabetes mellitus não insulino-dependente

PCPT – *Prostate Cancer Prevention Trial*

PD – pressão arterial diastólica

PLCO - *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian*

PS – pressão arterial sistólica

PSA - antígeno prostático específico

Q Max - taxa de fluxo urinário máximo

SHBG – globulina de ligação a hormonas sexuais

SM – Síndrome Metabólica

TZ – zona de transição

TZI – índice da zona de transição

VEGF - factor de crescimento do endotélio vascular

4 Introdução

A HBP é uma das condições clínicas que mais frequentemente afecta o homem. Apresenta-se em íntima relação com o envelhecimento, podendo afectar até 90% dos homens com idade superior a 80 anos. Assim, tendo em vista o aumento de longevidade do homem observado em análises demográficas, aspectos relacionados com esta patologia serão cada vez mais relevantes do ponto de vista epidemiológico.

A presença de sintomatologia do tracto urinário inferior por HBP é um dos motivos de consulta mais frequentes nos homens a partir da quinta década de vida, representando aproximadamente 40% do total de consultas dos urologistas. Também se encontra cada vez mais presente e em maior proporção nas consultas dos médicos de cuidados primários.

Mais de 50% dos pacientes com LUTS por HBP afirmam que esses sintomas afectam consideravelmente a qualidade de vida, já que interferem com a actividade da vida diária e com as relações sociais. Os sintomas interrompem o sono reparador, provocam estados de ansiedade/depressão, afectam a função sexual, obrigando o paciente a alterar o seu estilo de vida para enfrentar os sintomas urinários.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a HBP é causa de morte em 30 por cada 100.000 pessoas, ocupando o terceiro lugar das patologias que provocam despesas de saúde mais elevadas nos países industrializados.

Embora nos países desenvolvidos a mortalidade por HBP seja rara, e as complicações graves pouco comuns, a longo prazo podem apresentar-se algumas complicações, como retenção urinária aguda, infecção urinária recorrente, litíase, hidronefrose e insuficiência renal crónica, que não só aumentam a intensidade dos sintomas urinários e deterioram a qualidade de vida do doente, como também podem chegar a por a vida deste em risco.

Embora possa ser tentador considerar esta patologia como um distúrbio relativamente inofensivo, representando um inexorável inconveniente do envelhecimento, esta percepção desmente os encargos substanciais médicos, psicológicos e económicos desta patologia.

A HBP é caracterizada pelo aumento benigno do volume da próstata, e embora a evolução individual não seja previsível, alcança uma prevalência de 50% aos 60 anos. As alterações microscópicas iniciam-se por volta dos 30-35 anos e aproximadamente 70% dos homens com idade superior a 70 anos apresentam alterações histológicas de hiperplasia nodular prostática, e pelo menos 25% a 30% deles têm manifestações clínicas e necessitam de tratamento. Enfatiza-se o facto da prevalência de sintomas relacionados com a HBP não apresentar as mesmas taxas de ocorrência de manifestações histopatológicas relacionadas com a patologia.

Uma clara definição de HBP não está estabelecida. O aumento do volume da próstata determinada radiologicamente não é suficiente para a definir, pois este aumento pode ocorrer sem LUTS ou obstrução. A nível anatomopatológico implica aumento do número de células estromais e epiteliais na zona periuretral da próstata. Na prática clínica valoriza-se os sintomas urinários não específicos relatados pelo doente, enquanto a diminuição da taxa de fluxo urinário, devido a obstrução infravesical, só é demonstrável com estudos de pressão-fluxo. O possível conceito de HBP mais rigoroso surge da combinação destas variáveis (1).

O desenvolvimento da HBP tem início com o crescimento de pequenos nódulos estromais no âmbito periuretral, os quais aumentam de tamanho e são invadidos por tecido glandular. Com o tempo, esses nódulos vão confluindo entre si de forma difusa dentro da próstata central e na zona de transição, adoptando o padrão característico de crescimento nodular. Finalmente, quando o tecido hiperplásico atinge um volume considerável, passa a comprimir a parte inferior da próstata periférica para a periferia, formando uma

pseudocápsula, com possibilidade de interferência no fluxo normal de urina causada pela compressão da uretra prostática e pelo relaxamento inadequado do colo vesical.

Assim, a urofluxometria surge como um método complementar de diagnóstico recomendado na avaliação destes doentes e obrigatório antes do tratamento cirúrgico da HBP. Através desse método pode-se avaliar o volume urinado, Q_{max} , média de fluxo e o tempo para o Q_{max} . A obstrução infravesical só pode ser diagnosticada pelo estudo fluxo/pressão e as taxas de fluxo devem ser interpretadas de maneira cuidadosa, pois podem existir alterações urodinâmicas relacionadas com a idade.

A expressão LUTS permite uma ampla descrição, uniforme e consistente dos sintomas urinários ao nível da população, sem identificação específica do órgão ou doença. Por esta razão, tornou-se o termo adoptado para estudar os sintomas urinários em estudos epidemiológicos recentes. Ainda assim, como a maioria dos homens com LUTS têm HBP e a maioria dos homens com HBP têm LUTS, as duas expressões permanecem entrelaçadas no tratamento contemporâneo e estudo de distúrbios urinários em homens mais velhos, persistindo o desafio da concepção e interpretação de estudos baseados nos sintomas do tracto urinário inferior em homens (2).

Os LUTS representam um conjunto de perturbações urinárias crónicas que ocorrem entre 15 a 60% nos homens com idade acima de 40 ano (1,2). Estes sintomas descrevem um fenótipo característico de um grupo de doenças que afectam o tracto urinário inferior e que partilham manifestações clínicas comuns.

Os LUTS classificam-se em:

- Sintomas obstrutivos (de esvaziamento) – hesitação, diminuição da força e calibre do jacto, interrupção do jacto a 2 tempos;
- Sintomas irritativos (de armazenamento) - imperiosidade miccional, polaquiúria, noctúria;

- Sintomas pós-miccionais - sensação de esvaziamento vesical incompleto, gotejo terminal.

Os métodos de avaliação dos LUTS mais comumente utilizados em estudos epidemiológicos são o AUA-SI e o seu homólogo internacionalmente validado, o I-PSS. Ambos são robustos e confiáveis instrumentos quantitativos para medir sintomas urinários em homens e como parte das suas diretrizes clínicas, a *American Urological Association* recomenda o uso rotineiro destes métodos na avaliação clínica de pacientes com suspeita de HBP (1).

O AUA-SI consiste em 7 questões sobre: frequência, nocturia, jacto urinário, hesitação, intermitência, esvaziamento e urgência, sendo cada critério pontuado numa escala de 0 (ausente) a 5 (quase sempre presente). Assim, os sintomas são classificados como ligeiros (pontuação total - 0 a 7), moderados (pontuação total - 8 a 19) e severos (pontuação total - 20 a 35).

O I-PSS recorre às mesmas questões e escala do AUA-SI, contudo acrescenta uma pergunta específica relativa à qualidade de vida do homem: “Se tivesse que passar o resto da vida com a sua condição urinária da forma como ela é agora, como se sentiria?”

5 Objectivos

Pretende-se, no presente artigo, fazer uma revisão bibliográfica dos trabalhos científicos e de revisão editados recentemente sobre factores de risco da HBP e introduzir dados de estudos experimentais e possíveis intervenções no estilo de vida com potencial para diminuir o risco de HBP.

6 Material e métodos

O trabalho aqui apresentado teve por base a revisão da literatura em língua Inglesa acerca dos factores de risco da HBP, servindo-se do motor de busca da Web of Knowledge, para identificação dos artigos publicados na referida área. Foram então utilizadas as seguintes expressões de busca: “benign prostatic hyperplasia”, “risk factors for benign prostatic hyperplasia”, “aging and benign prostatic hyperplasia”, “metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia”, “obesity and benign prostatic hyperplasia”, “diabetes and benign prostatic hyperplasia”, “dyslipidemia and benign prostatic hyperplasia”, “ethnic groups and benign prostatic hyperplasia”, “life style and benign prostatic hyperplasia”, “physical activity and benign prostatic hyperplasia”, “insulin resistance and benign prostatic hyperplasia”, “macronutrients and benign prostatic hyperplasia”, “micronutrients and benign prostatic hyperplasia”, “diet and benign prostatic hyperplasia”, “alcohol and benign prostatic hyperplasia”, “anthropometry and benign prostatic hyperplasia”, “hypertension and benign prostatic hyperplasia”, “insulin-like growth factors and benign prostatic hyperplasia”, “thyroid hormone and benign prostatic hyperplasia”, “heart disease and benign prostatic hyperplasia”, “smoking and benign prostatic hyperplasia”, “coffee and benign prostatic hyperplasia”, “steroid hormones and benign prostatic hyperplasia”, “genetics and benign

prostatic hyperplasia”, “inflammation and benign prostatic hyperplasia”, “socio-economic status and benign prostatic hyperplasia”, “occupational risk factors and benign prostatic hyperplasia”.

Inicialmente foram seleccionados os artigos publicados no ano 2000 e posteriores com base no factor de impacto. As referências bibliográficas com datação anterior ao ano 2000 foram seleccionadas por necessidade de aprofundamento de matérias citadas nos artigos inicialmente pesquisados e com elevado factor de impacto.

7 Resultados

7.1 Etiopatogenia

Apesar do grande impacto da HBP na saúde pública, a etiopatogenia desta patologia permanece desconhecida em alguns aspectos. No entanto, os modelos etiológicos evoluíram consideravelmente nos últimos anos. Considera-se o envelhecimento como mecanismo central, no entanto vários outros parecem estar envolvidos no desenvolvimento e progressão da HBP. Estudos recentes verificaram a existência de cinco grandes categorias de factores de risco para HBP: além da idade, as outras categorias são a componente genética, os níveis de hormonas esteroides, a inflamação e os factores de risco modificáveis.

Os modelos anteriores concentraram-se apenas nos factores de risco não modificáveis como o envelhecimento, a componente genética e os níveis de hormonas esteróides como os principais componentes da patogénese da HBP. Entretanto, estudos epidemiológicos recentes têm revelado que, em grande medida, condições relacionadas com o estilo de vida, nomeadamente as que estão associadas com o metabolismo - incluindo a obesidade, glicemia, exercício físico e dieta alimentar - também contribuem substancialmente para o desenvolvimento desta patologia. Estas observações são de extrema importância porque sugerem a existência de factores de risco modificáveis para a HBP, o que oferece novos alvos para a prevenção e tratamento desta patologia (1).

Assim, o progresso mais notável na epidemiologia da HBP nos últimos anos é o reconhecimento de que factores de risco modificáveis podem influenciar substancialmente a história natural desta patologia.

7.1.1 Envelhecimento

Recentemente, um estudo com a duração de aproximadamente 4 anos analisou o crescimento do volume da próstata em homens com uma média de 58 anos de idade, e observou aumento do volume da próstata em 61.9%, enquanto 38.1% manteve-se estável ou diminuiu de volume. Reportou aumento do volume da próstata 0.6ml/ano, correspondendo a uma taxa de crescimento de 2.5%/ano (3).

Segundo Williams et al. o aumento do volume total da próstata está relacionado com a idade, atingindo o pico aos 56-65 anos e a partir daí declina. Observaram uma média de crescimento do volume total da próstata de 2.36 ± 3.52 cc/ano. No entanto, dentro dos subgrupos etários, a taxa de crescimento atingiu o pico de 4.15 ± 4.98 cc/ano aos 56-65 anos. Apesar do declínio da taxa de crescimento depois dos 65 anos, verificaram que a taxa continuava a ser mais elevada que nos homens com menos de 55 anos (4).

Em *Olmsted County*, um estudo de followup de aproximadamente 7 anos, de homens entre os 40 e 79 anos, excluindo homens que tinham sido submetidos a cirurgia prostática, cancro da próstata ou outra condição médica que afecte a função urinária (por exemplo, HBP), estimou um crescimento do volume da próstata de 1.6%/ano. Verificaram que esta taxa estava dependente do volume basal, com maiores taxas de crescimento nos homens com próstatas maiores, ou seja, homens com próstatas maiores no início do estudo tenderam a taxa de crescimento anual do volume da próstata mais elevada, apesar da idade (5).

Bosch et al. constataram que o volume da próstata estava apenas relacionado com a idade, tendo-se observado aumento do volume total e da zona de transição da próstata de 2,2% e 3,5% por ano, respectivamente. Desenvolveram um modelo que prediz o aumento do volume da próstata de um homem, sem cancro da próstata, com base na sua idade e volume basal da próstata. O modelo também pode ser usado para estimar o tempo que é necessário

para um homem atingir determinado volume de próstata. Por exemplo, para um homem com volume total de próstata de 30 cm^3 aos 50 anos, o tempo estimado para aumentar 50% do volume é de 7.6 anos. Similarmente, para um homem com volume de transição de 10 cm^3 aos 50 anos, o tempo estimado para aumentar 25% do volume é de 6.5 anos (6).

7.1.2 Hormonas esteróides

O desenvolvimento da próstata depende da influência dos androgénios, contudo nenhum estudo até à data relatou aumento do risco de HBP/LUTS com elevados níveis de testosterona. Estudos verificaram não haver associação (7-11) ou associação inversa (12-16) da testosterona plasmática (total, biodisponível ou livre) com HBP/LUTS (tabela 1).

Um estudo recente constatou que homens com níveis elevados de DHT, metabolito da testosterona por acção da 5 α -reductase, tinham quase três vezes mais risco de HBP em comparação com homens com níveis de DHT mais baixos. Nesse mesmo estudo uma relação testosterona/DHT elevada foi associada a uma diminuição de 42% do risco de HBP (8). Estes resultados são consistentes com outros estudos realizados anteriormente, analisando as concentrações plasmáticas de dois metabolitos da DHT, 17 β -diol-glicuronídeo e AAG. Estes metabolitos são marcadores da actividade da DHT e demonstrou-se associação directa entre os metabolitos e HBP/LUTS (9,12). No entanto, existem alguns estudos anteriores ao ano 2000 que constataram correlação inversa ou não verificaram associação entre DHT e HBP.

Alguns estudos têm constatado relação positiva entre os níveis de estrogénios plasmáticos e o volume da próstata ou outras características da HBP (9,10,14,17), enquanto outros não observaram associação (7,8,13).

Um estudo verificou que níveis elevados de estradiol estavam associados a aumento do volume da próstata em homens com níveis de testosterona biodisponível acima do normal (14). Similarmente, outros estudos observaram correlação positiva entre níveis de estradiol e volume prostático (10,17). Rohrman et al. reportaram que elevados níveis de estradiol e de relação estradiol/testosterona estão relacionados a aumento do risco LUTS (9), mas pelo contrário, Kristal et al. verificaram que níveis elevados de estradiol reduzem o risco de HBP (12).

Dados sobre o risco de HBP/LUTS por outras hormonas esteróides também não são consistentes. Um estudo observou associação positiva (8) entre DHEA-S e HBP, e dois estudos observaram uma associação inversa (13,15) com os LUTS.

Tabela 1 - Estudos da associação entre as hormonas esteróides e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Schatzl. et al. (10)	2000	312	LUTS	IPSS	volume da próstata: E2 (r 0,17) T (sem associação).
Meigs et al. (7)	2001	1019	HBP	LUTS, diagnóstico médico, cirurgia	T (sem associação) E (sem associação)
Tan et al. (16)	2003	106	HBP	cirurgia	T (associação inversa)
Roberts et al. (14)	2004	320	HBP	AUA-SI, Qmax, PSA, volume da próstata	volume da próstata: T (OR 0,8) E2 (OR 1,8) E2/bT (OR 1,3)
Litman et al. (15)	2007	5506	LUTS	AUA-SI	bT (r -2,34) DHEA-S (r -1,85)
Liu et al. (11)	2007	148	HBP	volume da próstata, IPSS, PSA	T (sem associação)
Rohrmann et al. (9)	2007	260	LUTS	LUTS	T (sem associação) bT (sem associação) AAG (OR 2,62) E2 (OR 1,78) E2/T (OR 2.52)
Miwa et al. (13)	2008	182	LUTS	IPSS	bT (r -0,242) DHEA-S (R -0,293) E (sem associação)
Kristal et al. (12)	2008	1417	HBP	tratamento, IPSS	T (OR 0,64) E2 (OR 0,72) T/17b-diol-glicuronídeo (OR 0,64)
Hammarsten et al. (17)	2009	184	HBP	volume da próstata	E2 (β 0,233)
Parsons et al. (8)	2010	340	HBP	cirurgia ou diagnóstico médico	T (diminuição não significativa) DHT (OR 2,75) T/DHT (OR 0,57) DHEA-S (OR 1,56) E2 (sem associação) bT (sem associação)

AAG, androstanediol-glicuronídeo; bT, testosterona biodisponível; DHEA-S, sulfato de desidroepiandrosterona; DHT, dihidrotestosterona; E, estrogénio; E2, estradiol; T, testosterona.

7.1.3 Inflamação

Uma análise de 3942 peças com diagnóstico histológico de HBP observou infiltrado inflamatório predominantemente crónico em 43% dessas peças. Tratava-se de inflamação crónica em estado moderado em 78% dos casos, e verificou-se aumento da inflamação com a idade e volume da próstata (18). Outro estudo analisou também a prevalência de inflamação crónica em glândulas prostáticas com alterações benignas e verificou que 75% das glândulas com HBP tinham inflamação crónica comparativamente apenas 50% das glândulas sem HBP (19).

Gerstenbluth et al. identificaram inflamação crónica nas 40 peças cirúrgicas analisadas por HBP ou cancro da próstata. Observaram inflamação na zona de transição em 87.5% das peças, sendo que nelas o infiltrado era visível dentro e/ou em torno da hiperplasia. Homens com HBP não associada a inflamação tinham significativamente próstatas com menor peso (média de 32g) e eram mais jovens (média de 54.4 anos) comparativamente a homens com HBP associada a inflamação (média de 40g e de 61.4 anos). Também na área de inflamação da glândula verificou-se expressão proeminente de Bcl-2 (20).

Uma outra análise, de 45 peças de prostatectomia radical por HBP, detectou expressão de COX-2 nas células epiteliais prostáticas na totalidade das peças. Os linfócitos T e macrófagos eram as células inflamatórias predominantemente relacionadas com a expressão de COX-2 no epitélio prostático. Além disso, a expressão de COX-2 foi associada a aumento da expressão de Bcl-2 (21).

7.1.4 Componente genética

No estudo *Olmsted County*, 21% dos homens entre os 40 e 79 anos tinham história familiar de aumento de volume da próstata e verificou-se que esses homens com história familiar de HBP tinham 30% maior probabilidade de LUTS moderados a severos (22) (tabela 2).

O volume da próstata em homens com HBP hereditária é em média de 82.7ml vs. 55.5ml homens com HBP forma não hereditária (23).

O estudo de gémeos constatou que a hereditariedade influenciava em 82.6% a variabilidade dos LUTS em homens com mais de 50 anos (24). Partin et al. observaram uma maior concordância de HBP em gémeos monozigóticos (25,7%) que em gémeos dizigóticos (8,5%) (25).

A possível influencia do componente genético foi avaliada numa análise de homens com menos de 64 anos submetidos a prostatectomia total ou radical por HBP. Os familiares de primeiro grau desses pacientes tiveram um risco 4 vezes maior de cirurgia por HBP comparativamente aos familiares de homens sem HBP, enquanto os irmãos desses doentes tiveram um risco 8 vezes maior. Nesse mesmo estudo, verificou-se que acima dos 60 anos a HBP hereditária parece ser responsável por 9% dos casos que requerem cirurgia por HBP, e mais de 50% em homens com menos de 60 anos (26).

Pearson et al. verificaram que o risco de HBP era semelhante entre homens com familiares com HBP e o grupo controlo, mas a idade de inicio de HBP foi significativamente mais precoce nos homens com familiares com HBP. O risco de HBP aumentou aproximadamente duas vezes por cada adição de 1 familiar de 1º grau com HBP (27).

Tabela 2 - Estudos da associação entre a genética e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Sanda et al. (26)	1994	909	HBP	Cirurgia	familiares 1º grau (OR 4,0) irmãos (OR 8,0)
Partin et al. (25)	1994	256	HBP		monozigóticos 25,7% vs dizigóticos 8,5%
Roberts et al. (22)	1995	2119	LUTS	AUA-SI	OR 1.30
Sanda et al. (23)	1997	414	HBP	historia familiar HBP	HBP hereditária 82.7ml vs. 55.5ml homens com HBP forma não hereditária
Meikle et al. (24)	1999	169	LUTS	AUA-SI	influencia em 82% a variabilidade
Pearson et al. (27)	2003	459	HBP	Cirurgia	1 familiar de 1º grau com HBP (OR 1.7); 2 familiares de 1º grau com HBP (OR 4.7)

7.1.5 Raça/etnia

Os estudos que comparam homens hispânicos com homens caucasianos, constataram aumento de 60% na prevalência dos LUTS nos homens hispânicos (28,29). Em relação ao risco de cirurgia por HBP, um dos estudos não observou associação (29) e outro verificou aumento não significativo nos homens hispânicos (28). No PCPT verificaram aumento de 41% do risco de HBP total nos homens hispânicos (30) (tabela 3).

Recentemente, Fowke et al. constataram que homens de raça negra tinham significativamente metade do risco de diagnóstico de HBP mas maior risco de cirurgia por HBP (12.9% vs. 9.1%) comparativamente a homens caucasianos (31). No entanto, no PCPT verificaram aumento de 41% da prevalência de HBP total na raça negra (30). Dois estudos constataram diminuição não significativa do risco de cirurgia por HBP nos homens de raça negra comparativamente com homens caucasianos (29,32), enquanto outro não observou associação (28). Comparando o risco de LUTS entre estas duas raças, encontram-se relatados estudos com aumento da prevalência nos homens negros (28,30,33) e estudos sem associação (29,32).

Dois estudos constaram que homens asiáticos tinham menor risco de HBP comparativamente a raça caucasiana (28,32), no entanto Platz et al. verificaram que o risco de LUTS era similar ao dos homens caucasianos (32).

Dentro da raça caucasiana, homens com ascendência do Sul da Europa tiveram um modesto aumento do risco de cirurgia por HBP (OR 1.28) e LUTS (OR 1.34), enquanto homens com ascendência Escandinávia tiveram uma ligeira diminuição do risco de LUTS (OR 0.84) comparativamente a outras ascendências de raça caucasiana (32).

Tabela 3 - Estudos da associação entre a raça/etnia e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Platz et al. (32)	2000	31775	HBP	cirurgia e LUTS	N vs. C (diminuição não significativa); A vs. C (diminuição não significativa); Sul da Europa (OR 1.31) e Escandinávia (OR 0,89) vs. C
Platz et al. (29)	2002	9401	LUTS	LUTS	N vs. C (diminuição não significativa); H vs.C (OR 1,6)
Sarma et al. (33)	2003	2480	LUTS	AUA-SI	C 34% vs. N 41%
Kang et al. (28)	2004	34694	HBP	nocturia, diagnóstico médico, cirurgia	A vs. C (menor risco); N (sem associação); H (sem associação).
Kristal et al. (30)	2007	5667	HBP	IPSS, tratamento médico ou cirurgia	N e H aumento 41% vs. C
Fowke et al. (31)	2008	21949	HBP	cirurgia	diagnóstico: N (OR 0.49) vs. C cirurgia: N (OR 1.65) vs. C

A, asiáticos; C, caucasianos; H, hispânicos; N, negros

7.1.6 Contexto Socioeconómico

Um estudo recente constatou que a prevalência de LUTS moderados a severos não estavam significativamente associadas à raça, no entanto, nos homens de raça negra, baixo nível de educação e estado civil casado foram associados a maiores pontuações no IPSS. Além disso, LUTS moderados a severos foram significativamente associados a rendimento familiar <15.000 dls/ano (OR 1,56) e seguro de saúde privado (OR 0,79) (34).

Os mesmos autores verificaram que factores demográficos ou económicos indicativos de um status socioeconómico mais elevado estavam também associados a maior risco de HBP. O seguro de saúde [sem seguro vs. privado (OR 1.12), público (OR 1.10), regime especial da função pública (OR 1.52)], período de tempo desde a última consulta ao médico [12meses vs. 6 a 11meses (OR 1.73), 0 a 5meses (OR 2.37)], nível de educação [ensino secundário vs. universitário (OR 1.41), <ensino secundário (OR 0.77)] e estado civil (casado vs. solteiro/divorciado/viúvo, OR 1.23) permaneceram significativamente associados a HBP (31).

7.1.7 Ambiente

De forma a avaliar o factor geográfico, comparou-se o volume da próstata em homens australianos não-chineses residentes na Austrália (AR), chineses residentes na Austrália durante aproximadamente 7.3 anos (ACM) e chineses residentes na China (CR), tendo-se verificado que o volume central e total da próstata, níveis de PSA e DHT, IPSS eram significativamente menores nos CR comparativamente aos ACM e AR, enquanto entre esses 2 grupos os valores eram semelhantes. Níveis de SHBG eram significativamente maiores nos CR, e significativamente menores nos ACM, comparativamente aos AR (35).

Em relação ao meio rural vs urbano, um estudo constatou que homens que conviveram maior período de tempo em ambiente rural tinham menor risco de HBP comparativamente a homens em ambiente urbano (36), e uma outra análise não observou diferença no risco de HBP entre homens residentes em meio rural e meio urbano. Também neste estudo não verificaram associação entre o risco de HBP e a localização geográfica (29).

7.1.8 Síndrome Metabólica

A definição de SM de acordo com NCEP ATP III é a mais utilizada na actualidade pois incorpora os conceitos-chave e baseia-se em parâmetros clínicos rotineiramente disponíveis (37) (tabela 4).

Tabela 4 - Definição de Síndrome Metabólica de acordo com o *National Cholesterol Education Program adult treatment panel III* (revisão 2005) (37)

Critérios da Síndrome Metabólica

1. Obesidade abdominal (homens, circunferência da cintura >102cm);
2. Hipertrigliceridemia (>1,69mmol/l; >150mg/dl) ou tratamento;
3. Baixos níveis de HDL (homem <1,04mmol/l; <40mg/dl) ou tratamento;
4. Hipertensão arterial (>130/85mmHg) ou tratamento;
5. Hiperglicemia em jejum (>6,1mmol/l; >110mg/dl) ou tratamento.

Hammarsten e Hogstedt, em 2001, definiram SM como tendo um ou mais de um dos seguintes critérios: NIDDM, hipertensão arterial tratada, obesidade (circunferência da cintura ≥ 96 cm), hiperinsulinemia (insulina em jejum ≥ 9 mU/ml), baixos níveis de colesterol HDL (≤ 1.18 mmol/l), tendo constatado que homens com SM tinham maior taxa anual de crescimento da próstata (1.13 vs. 0.72 ml/ano) comparativamente a homens sem SM (38).

No estudo NHANES III, em 2005, verificaram que não existia associação estatisticamente significativa entre SM (definida pelo NCEP ATP III) e LUTS, no entanto, para homens com ≥ 4 critérios da SM o risco de LUTS era maior (OR 1.6) comparativamente a homens com <4 critérios da SM. Adicionalmente uma definição mais específica de SM, que incluía apenas os critérios (1), (2) e (3), aplicado apenas a homens medicados com antihipertensores e antidiabéticos orais ou insulina, apurou uma prevalência 80% maior de LUTS nos homens com SM comparativamente a homens sem SM (39).

Ozden et al. constataram que homens com HBP e SM (definido pelo NCEP ATP III) tinham significativamente maior peso corporal, maior IMC, elevados níveis de glicose, triglicerídeos, PSA, e menores níveis de colesterol HDL, comparativamente a homens com HBP mas sem SM. As taxas anuais de crescimento do volume total e da zona de transição da próstata foram significativamente maiores nos homens com HBP e SM (1ml/ano e 1,25ml/ano, respectivamente) comparativamente com homens com HBP mas sem SM (0.64ml/ano e 0.93ml/ano, respectivamente) (40).

No entanto, no *Study of Air Force Veterans* não se observou associação entre HBP e SM (41).

7.1.9 Obesidade

Uma forte associação positiva entre obesidade e HBP/LUTS é suportada por uma vasta quantidade de estudos utilizando variados critérios para a obesidade: peso corporal (38), IMC (1,30,38,42-44), circunferência da cintura (38,39,42), circunferência das ancas (38) e relação cintura/anca (30,38,43,45). No entanto, outros estudos não mostraram relação entre obesidade e HBP/LUTS (7,41,46-49) (tabela 5).

No estudo BLSA por cada $1\text{kg}/\text{m}^2$ de aumento do IMC observou-se um aumento de 0,41cc do volume da próstata. Verificou-se que homens obesos com $\text{IMC} \geq 35\text{kg}/\text{m}^2$ tinham risco 3,5 vezes maior de aumento do volume da próstata em comparação com homens não obesos com $\text{IMC} < 25\text{kg}/\text{m}^2$ (44).

Uma análise recente, ainda não publicada, por Parsons J.K. e Han M., de mais de 16.000 peças de prostatectomia radical validaram estes resultados, constatando que por cada $1\text{kg}/\text{m}^2$ de aumento do IMC pré-operatório havia aumento de 0,45g do peso da próstata. Igualmente verificou-se risco 70% superior de aumento do volume da próstata para homens obesos comparativamente a não-obesos (1).

Notavelmente o estudo do PCPT monitorizou a incidência de HBP durante sete anos e é o estudo com maior incidência na relação obesidade e HBP até à data. Inferiu-se que IMC de 30 a 34 kg/m^2 está associado a risco 30% maior de HBP em relação a $\text{IMC} < 25 \text{kg}/\text{m}^2$. Além disso, a incidência de HBP aumentou 10% por cada aumento de 0,05 na relação cintura/anca (30).

Tal como em outros estudos, constatou-se que homens obesos com $\text{IMC} \geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ e circunferência de cintura $> 90\text{cm}$ tinham aumento significativo do risco de HBP comparativamente a homens com $\text{IMC} 18.5$ a $22.9\text{kg}/\text{m}^2$ e circunferência de cintura $\leq 90\text{cm}$ (OR 4.88). No entanto homens com $\text{IMC} \geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ e circunferência cintura $\leq 90\text{cm}$ não

tinham aumento do risco de HBP. A obesidade central, é considerada um factor de risco independente para a HBP, sendo a circunferência da cintura e relação cintura/anca utilizadas como medidas da obesidade central (42). Também no estudo chinês por Dahle et al., homens com relação cintura/anca $\geq 92\%$ tinham um risco 2,4 vezes maior de serem submetidos a cirurgia por HBP comparativamente a homens com relação cintura/anca $\leq 85\%$ (45).

Hammarsten e Hogstedt verificaram uma significativa correlação entre a taxa anual de crescimento de volume da próstata e todos os critérios de obesidade, como o peso corporal (rs 0.27), IMC (rs 0.22), circunferência da cintura (rs 0.30), circunferência das ancas (rs 0.22) e relação cintura/anca (rs 0.20) (38).

Um estudo italiano por Zucchetto et al. constatou que homens com IMC $\geq 23,7\text{kg/m}^2$ tinham um risco 56% maior de desenvolver HBP histológica do que homens com IMC $\leq 20,7\text{kg/m}^2$. No entanto, surpreendentemente, observou-se diminuição do risco de HBP com aumento do IMC $\geq 6,1\text{kg/m}^2$ um ano antes do diagnóstico de HBP comparativamente a um aumento do IMC $< 1,6\text{kg/m}^2$ (OR 0.74). O peso corporal, IMC e relação cintura/anca foram inversamente associados com o risco HBP (50).

Tabela 5 - Estudos da associação entre obesidade e risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Hammarsten e Hogstedt (38)	2001	307	HBP	volume da próstata	correlação positiva
Meigs et al. (7)	2001	1019	HBP	LUTS, diagnóstico médico de HBP, cirurgia	sem associação
Dahle et al. (17)	2002	502	HBP	cirurgia	cintura/anca: $\geq 92\%$ vs. $\leq 85\%$ (OR 2,42)
Joseph et al. (47)	2003	708	LUTS	AUA-SI	sem associação
Burke et al. (48)	2005	475	HBP	AUA-SI, volume da próstata, taxa de fluxo urinário, retenção urinária	sem associação
Seim et al. (43)	2005	21694	LUTS	IPSS	IMC: ≥ 40 vs. $< 25 \text{Kg/m}^2$ (OR 1,79)
Rohrman et al. (39)	2005	2372	LUTS	3 ou 4 sintomas do AUA-SI	Cintura: $> 102 \text{cm}$ vs. $< 94 \text{cm}$ (OR 1,48)
Zucchetto et al. (50)	2005	2820	HBP	HBP histológica	peso corporal: $\geq 86 \text{Kg}$ vs. $< 71 \text{Kg}$ (OR 0.76); IMC: ≥ 28.3 vs. $< 24.2 \text{kg/m}^2$ (OR 0.87); cintura/anca: ≥ 0.99 vs. < 0.93 (OR 0.71)
Parsons et al. (44)	2006	422	HBP	volume da próstata e AUA-SI	IMC: ≥ 35 vs. $< 25 \text{Kg/m}^2$ (OR 3,52)
Lee et al. (42)	2006	146	HBP	volume da próstata	cintura $> 90 \text{cm}$ (OR 3.37)
Gupta et al. (41)	2006	1206	HBP	diagnóstico médico	sem associação
Kristal et al. (30)	2007	5667	HBP	IPSS, tratamento médico ou cirurgia	cintura/anca: ≥ 1.05 vs. < 0.95 (OR 1.30); IMC: 30-34 vs. $< 25 \text{Kg/m}^2$ (OR 1,30)
Fritschi et al. (46)	2007	870	HBP	cirurgia	sem associação
Parsons et al. (49)	2008	531	HBP	cirurgia ou diagnóstico médico	sem associação

7.1.10 Diabetes e disrupção na homeostase da glicose

No *Massachusetts Male Aging Study* homens com DM e HBP tinham um risco superior de diagnóstico de HBP comparativamente a homens com HBP mas sem DM. No entanto não se observou associação entre história de DM e risco de HBP (7) (tabela 6).

Hammarsten e Hogstedt constataram que homens NIDDM tinham maior taxa anual de crescimento da próstata (1.49ml/ano vs. 1.03ml/ano) comparativamente a homens sem NIDDM (38).

No estudo dos *Air Force Veterans* reportou-se uma associação positiva entre os elevados níveis de glicose em jejum (≥ 126 mg/dl) e o risco de HBP (41). Dados recentes suportam uma correlação positiva do volume da próstata com os níveis de glicose em jejum. Para homens não diabéticos e com níveis normais de testosterona, o nível de glicose em jejum foi considerado um factor de risco independente para HBP (51).

No BLSA homens com hiperglicemia em jejum (>110 mg/dl) e homens diabéticos (tipo 1 e 2) tinham 3 e 2 vezes mais probabilidade, respectivamente, de aumento do volume da próstata (≥ 40 cc) (44).

Alguns estudos sugerem associação positiva entre DM e LUTS (39,43,47,52,53). No estudo *Flint Men's Health* constatou-se que homens com história de DM têm o dobro do risco de ter moderado a severos LUTS (AUA-SI ≥ 8) comparativamente a homens sem DM (47), tal como no estudo HUNT se observou que homens diabéticos eram mais propensos a ter I-PSS ≥ 8 comparativamente a homens sem DM (43). Burke et al. verificaram que homens com DM relataram níveis AUA-SI mais elevados (0.40 vs. 0.15) e tendência para uma maior variação da taxa de pico de fluxo urinário (4,7% vs. 2,9%) do que os homens sem DM. Porém não observaram relação de DM com o volume da próstata (52). Os mesmos resultados foram

obtidos num estudo por Sarma et al., onde se demonstrou associação positiva entre DM e a componente irritativa dos LUTS, mas não entre DM e HBP (53).

Outros estudos não observaram associação entre DM e HBP (7,50,52,53) e o estudo PCPT, apesar de resultados não estatisticamente significativos, demonstrou que homens diabéticos tinham um risco 19% menor de HBP e um risco 25% menor de HBP severa (30).

No *Rancho Bernardo Study* homens com DM e elevados níveis de colesterol LDL tinham 4 vezes mais probabilidade de ter HBP do que aqueles com níveis baixos de colesterol LDL (>133mg/dl vs. <110mg/dl) (49).

Tabela 6 - Estudos da associação entre diabetes e risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Meigs et al. (7)	2001	1019	HBP	LUTS, diagnóstico médico de HBP, cirurgia	sem associação
Hammarsten e Hogstedt (38)	2001	307	HBP	volume da próstata	1.49 vs 1.03 ml/ano
Joseph et al. (47)	2003	708	LUTS	IPSS	OR 1,95
Seim et al. (43)	2005	21694	LUTS	IPSS	OR 1,25
Rohrmann et al. (39)	2005	2372	LUTS	3 ou 4 sintomas do AUA-SI	OR 1,67
Zucchetto et al. (50)	2005	2820	HBP	HBP histológica	sem associação
Gupta et al. (41)	2006	1206	HBP	diagnóstico médico	glicose em jejum: ≥126 vs. <100 mg/dl (r 1,40)
Parsons et al. (44)	2006	422	HBP	volume da próstata e AUA-SI	glicose em jejum: >110 vs. ≤100 mg/dl (OR 2,98); DM (OR 2,25)
Burke et al. (52)	2006	2115	HBP	LUTS, volume próstata	Associação com LUTS; sem associação com volume
Kristal et al. (30)	2007	5667	HBP	IPSS, tratamento médico ou cirurgia	diminuição estatisticamente não significativa
Sarma et al. (53)	2008	2484	HBP	LUTS, volume próstata	sem associação com HBP; associação com LUTS
Kim et al. (51)	2011	212	HBP	Cirurgia	Volume da próstata e glicose em jejum (R 0.186)

7.1.11 Hiperinsulinemia

Vários estudos apuraram que elevados níveis de insulina estão significativamente associados a aumento do risco de HBP (17,38,40,45,54) (tabela 7).

Homens com elevada taxa anual de crescimento da próstata (>1.03 ml/ano) tinham diminuição da acção da insulina na captação da glicose comparativamente com homens com baixa taxa anual de crescimento da próstata (<1.03 ml/ano). Além disso, tinham maior prevalência de DM tipo 2, hipertensão, obesidade, maior estatura e baixos níveis de colesterol HDL, comparativamente aos homens com baixa taxa anual de crescimento da próstata, sendo estas condições metabolicamente caracterizadas por diminuição da acção da insulina. De forma a compensar a insulino-resistência possuíam também níveis aumentados de insulina plasmática em jejum, manifestação comum da diminuição da acção da insulina. Para níveis de insulina plasmática em jejum <7 mU/l observou-se uma baixa taxa de crescimento da próstata (0.84ml/ano) e um baixo volume da próstata (45ml). Para homens com níveis de insulina plasmática em jejum >13 mU/l observou-se uma elevada taxa de crescimento da próstata (1.49ml/ano) e elevado volume da próstata (61ml). Demonstrou-se uma correlação positiva entre a taxa de crescimento do volume da próstata, o volume total da próstata e os níveis de insulina em jejum (38). Outro estudo realizado por Hammarsten et al. partilha das mesmas conclusões (17).

Ozden et al. verificaram que 78.9% dos homens com HBP e SM tinham hiperinsulinemia enquanto apenas 17.5% dos homens com HBP mas sem SM tinham hiperinsulinemia. A taxa de crescimento do volume total e da zona de transição da próstata foi significativamente correlacionada com os níveis de insulina (40).

No entanto, um estudo recente verificou que em doentes com HBP não diabéticos e com normais níveis de testosterona, o volume da próstata não estava correlacionado com os níveis de insulina ou resistência a insulina (51).

Tabela 7 - Estudos da associação entre os níveis de insulina e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Hammarsten e Hogstedt (38)	2001	307	HBP	Volume da próstata	Taxa crescimento (r 0.16); Volume (r 0.18)
Dahle et al. (45)	2002	502	HBP	Cirurgia	OR 2,47
Nandeesha et al. (54)	2006	88	HBP	volume da próstata e cirurgia	Volume (R 0,465)
Ozden et al. (40)	2007	78	HBP	LUTS	taxa de crescimento do volume total (R 0,28); taxa de crescimento da zona de transição (R 0.24)
Hammarsten et al. (17)	2009	184	HBP	volume da próstata	r 0,2
Kim et al. (51)	2011	212	HBP	Cirurgia	sem correlação

7.1.12 Dislipidemia

O diagnóstico de dislipidemia inclui um perfil lipídico com níveis plasmáticos de colesterol total ≥ 200 mg/dl, colesterol LDL ≥ 130 -140 mg/dl, colesterol HDL < 40 mg/dl e triglicerídeos ≥ 150 mg/dl (49).

Encontram-se descritos estudos que mostram associação negativa com os níveis de colesterol HDL (38,54), associação positiva com os níveis de colesterol LDL e colesterol total (54) e estudos que não mostraram associação com qualquer tipo de colesterol (41,49,50,55) (tabela 8).

Um estudo retrospectivo na China observou hiperlipidemia em 50.2% dos homens com HBP.

Hammarsten e Hogstedt constataram que homens com dislipidemia tinham uma taxa de crescimento do volume da próstata maior (1.11ml/ano vs. 1.03ml/ano) que homens sem dislipidemia. Também observaram correlação negativa entre o colesterol HDL e a taxa anual de crescimento da próstata ($r -0.15$) (38).

Nandeesh et al. verificaram que homens com HBP tinham significativamente maiores níveis de colesterol total (4.5 vs. 4.2mmol/l) e colesterol LDL (2.8 vs. 2.2mmol/l) e menores níveis de colesterol HDL (0.9 vs. 1.2mmol/l) comparativamente a homens sem HBP (54).

Outros estudos não verificaram associação entre hiperlipidemia e HBP histológica (50) ou com diagnóstico médico de HBP (41,55).

Da mesma forma, no *Rancho Bernardo Study* não se verificou associação estatisticamente significativa, no entanto, níveis elevados de colesterol LDL (> 133 mg/dl vs. < 110 mg/dl) foram associados positivamente com o risco de desenvolver HBP em homens diabéticos (OR 4.00) (49).

Tabela 8 - Estudos da associação entre dislipidemia e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Hammarsten e Hogstedt (38)	2001	307	HBP	volume da próstata	1.11 vs. 1.03 ml/ano; taxa de crescimento e HDL (rs -0,15)
Zucchetto et al. (50)	2005	2820	HBP	HBP histológica	sem associação
Nandeeshia et al. (54)	2006	88	HBP	cirurgia	Total (4.5 vs. 4.2mmol/l), LDL (2.8 vs. 2.2mmol/l), HDL (0.9 vs. 1.2mmol/l)
Gupta et al. (41)	2006	1206	HBP	diagnostico médico	sem associação
Lekili et al. (55)	2006	255	HBP	IPSS	sem associação
Parsons et al. (49)	2008	531	HBP	cirurgia ou diagnostico medico	LDL em diabéticos (OR 4.0)

7.1.13 Hipertensão arterial

Os critérios formais para a SM incluem a HTA, com PS >130mmHg e PD >85mmHg.

Os estudos publicados sugerem associação positiva (38,39,47), associação negativa (41) ou não verificam associação (7,50) entre HTA e HBP/LUTS (tabela 9).

Hammarsten e Hogstedt constataram que homens com tratamento antihipertensor tinham maior volume e maior taxa de crescimento da próstata comparativamente a homens sem SM, sendo a taxa anual de crescimento da próstata correlacionada positivamente com a PD (38).

No entanto, não houve associação estatisticamente significativa entre HTA e clínica de HBP no *Massachusetts Male Aging Study* (7); ou com HBP histológica no estudo por Zucchetto et al. (50).

No estudo *US Air Force Veterans* elevada PS foi associada a diminuição do risco de HBP mas a PD não foi associada com HBP. Homens com PS \geq 140mmHg tinham menos 30% risco de HBP comparativamente a homens com PS <120mmHg (41).

Tabela 9 - Estudos da associação entre hipertensão arterial e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Meigs et al. (7)	2001	1019	HBP	LUTS, diagnostico medico de HBP, cirurgia	sem associação
Hammarsten e Hogstedt (38)	2001	307	HBP	volume da próstata	PD (rs 0,27)
Joseph et al. (47)	2003	708	LUTS	AUA-SI	OR 1.29
Rohrman et al. (39)	2005	2372	LUTS	3 ou 4 sintomas do AUA-SI	OR 1.76
Zucchetto et al. (50)	2005	2820	HBP	HBP histológica	sem associação
Gupta et al. (41)	2006	1206	HBP	diagnostico médico	PS (RR 0.992); PD sem associação

7.1.14 Doença cardiovascular

Weisman et al. verificaram que a frequência de DCV era de 29% em homens com HBP (PSA >1mcg/l) comparativamente a 9% em homens sem HBP (PSA <1pg/l) (56).

No *Massachusetts Male Aging Study* a DCV duplicou o risco de HBP (OR 2.1) (7) e também no estudo Flint observou-se associação positiva entre DCV e LUTS (OR 1.96) (47).

7.1.15 Dieta

Bravi et al. observaram aumento do risco de HBP com o consumo de cereais, pão, ovos, carne de aves e amido; e diminuição do risco de HBP com o consumo de leguminosas (ervilhas, feijões e lentilhas), legumes cozidos, citrinos; não se verificou associação com os produtos laticínios, peixe, queijo, frutas e batatas (57,58).

Segundo Kristal et al., uma dieta rica em gordura e uma dieta com elevado consumo de carne vermelha (≥ 7 vs. < 1 /semana) estão associadas a aumento de 31% e 38% do risco de HBP, respectivamente; dieta rica em proteínas e dieta rica em vegetais (< 1 vs. ≥ 4 /dia) estão associadas a diminuição de 15% e 32% do risco de HBP, respectivamente (59) (tabela 10).

Um outro estudo verificou da mesma forma que homens com aumento do consumo de ácidos gordos polinsaturados, especificamente EPA, DHA e ácido araquidónico têm maior risco de HBP. Por outro lado observaram aumento do risco de HBP com o consumo de proteínas e diminuição do risco com o consumo de ácido palmítico (60). Pelo contrário Bravi et al. apuraram diminuição do risco de HBP com o consumo de ácidos gordos polinsaturados (58).

Rohrman et al. apontaram redução de 11 % do risco de HBP com elevado consumo de vegetais (5vezes/dia). No entanto, o consumo de frutas não foi associado a diminuição do risco de HBP (61).

Observou-se associação inversa entre o consumo de vitamina C, através da alimentação, e o risco de HBP (61,62). Um estudo com suplementação de vitamina C 500mg/dia durante 2 meses reduziu a peroxidação lipídica, no entanto, estudos realizados não observaram relação (59) ou verificaram ligeiro aumento (61) do risco de HBP com o consumo de suplementos de vitamina C.

Em relação ao consumo alimentar de zinco, um estudo verificou diminuição do risco de HBP (59), no entanto, outro estudo observou associação positiva (62). Neste último, o aumento do consumo de sódio foi associado a maior risco de HBP, e observou-se tendência para diminuição do risco com o aumento do consumo de ferro e carotenos (62).

Rohrman et al. verificaram diminuição do risco de HBP com alguns carotenos, especificamente zeaxantina (beta caroteno) e luteína (61). Também no estudo NHANES III, elevadas concentrações de vitamina E, licopeno e selênio diminuíram o risco de LUTS (63). No entanto, o consumo de suplementos antioxidantes não foi associado a diminuição do risco de HBP (59).

Tabela 10 - Estudos da associação entre a dieta e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Suzuki et al. (60)	2001	33344	HBP	cirurgia, LUTS, volume da próstata	ac. gordos polinsaturados: ↑ ac. palmítico: ↓ proteínas: ↑
Rohrman et al. (63)	2004	2497	LUTS	AUA-SI	vit.E, licopeno e selênio: ↓
Bravi et al. (57)	2006	2820	HBP	cirurgia	cereais, pão, ovos, carne de aves: ↑ leguminosas, legumes cozidos, citrinos: ↓ laticínios, peixe, queijo, fruta, batata: sem associação
Bravi et al. (58)	2006	2820	HBP	cirurgia	Amido: ↑ ac. gordos polinsaturados (OR 0,72)
Tavani et al. (62)	2006	2820	HBP	histológica	Vitamina C (OR 0,89); ferro (OR 0,79); zinco (OR 1,10); sódio (OR 1,30); carotenos (OR 0,80)
Rohrman et al. (61)	2007	32265	HBP	cirurgia, AUA-SI 15-35	fruta e tocoferol: sem associação; vegetais (OR 0,89); zeaxantina (OR 0,87); luteína (OR 0,83); vitamina C alimentar (OR 0,84) e suplementos (OR 1,06)
Kristal et al. (59)	2008	4770	HBP	tratamento médico ou cirúrgico, IPSS>14	vegetais (OR 0,68); proteínas (OR 0,85); carne vermelha (OR 1,38); gordura polinsaturada (OR 1,27); suplementos antioxidantes: sem associação; zinco (OR 0,69); licopeno (OR 0,82); suplemento vitamina D (OR 0,82)

↑, aumenta o risco; ↓, diminui o risco

7.1.16 Actividade Física

A grande maioria dos estudos publicados constataram relação inversa entre actividade física e HBP/LUTS (7,64-70) (tabela 11). Confirmando essa associação, Parsons e Kashfi realizaram uma meta-análise de 11 estudos e sugerem que actividade física moderada a vigorosa diminuiu o risco de HBP/LUTS em 25% comparativamente a um estilo de vida sedentário. Comparativamente ao grupo com estilo de vida sedentário, os OR para HBP/LUTS foram 0.70, 0.74 e 0.74 para homens com actividade leve, moderada e vigorosa, respectivamente. Mesmo com uma actividade física leve verificou-se diminuição não estatisticamente significativa do risco de desenvolver patologia. Ajustando a múltiplas variáveis destacou-se o efeito independente protector da actividade física para a HBP (71). No entanto outros estudos não observaram associação (30,46,72).

No estudo de Massachusetts homens com níveis elevados de actividade física (862-7535kcal/dia) tinham uma diminuição de 40% do risco de clínica de HBP em comparação com homens com níveis baixos de actividade física (<140kcal/dia) (7).

Um estudo italiano verificou que homens com actividade ocupacional intensa apresentavam risco 30% a 40% menor de HBP comparativamente a homens com actividade profissional em que estavam essencialmente sentados. Homens que realizavam ≥ 5 h/semana de actividade física tinham 30% a 50% menor risco para HBP histológica em comparação com homens que praticavam ≤ 2 h/semana. O efeito conjunto da intensa actividade ocupacional e recreativa (≥ 5 h/semana) foi associado a diminuição de 40% do risco de HBP (64).

Segundo Hong et al., homens que praticavam actividade física 3 a 5 vezes/semana eram 52% menos propensos a desenvolver HBP comparativamente a homens com actividade física <2 vezes/semana. No entanto, surpreendentemente a prática diária (7 vezes/semana) de

actividade física aumentou 1,7 vezes o risco de HBP em relação a homens com actividade física até duas vezes por semana (68).

Dados do estudo de Williams P.T. apuraram que tanto atletas de resistência como atletas de velocidade têm significativamente menor risco de HBP. Homens com velocidade de corrida $\geq 4\text{m/s}$ tinham 32% menor risco de HBP comparativamente a homens com velocidade $< 3\text{m/s}$. Constatou-se correlação inversa entre o risco de HBP e a velocidade de corrida. A incidência de HBP foi significativamente menor em homens que corriam $> 16\text{km/semana}$ comparativamente a homens que corriam $\leq 16\text{km/semana}$, em homens que corriam $> 32\text{km/semana}$ comparativamente a $16\text{-}32\text{km/semana}$, e em homens que corriam $> 48\text{km/semana}$ comparativamente a $32\text{-}48\text{km/semana}$. A diminuição do risco de HBP associada a distância percorrida é independente da velocidade de corrida (67).

No estudo NHANES III actividade física moderada a vigorosa foi associada de forma inversa aos LUTS (65), tal como em outros estudos (66,69). O estudo Flint observou também relação inversa, no entanto, após ajuste com múltiplas variáveis não se manteve a associação (47).

Tabela 11- Estudos da associação entre a prática de actividade física e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Lacey et al. (72)	2001	677	HBP	Cirurgia	sem associação
Meigs et al. (7)	2001	1019	HBP	volume da próstata e cirurgia	862-7535 vs. <140Kcal/dia (OR 0,6)
Prezioso et al. (69)	2001	1033	LUTS	I-PSS	Diminuição do risco
Joseph et al. (47)	2003	708	LUTS	I-PSS	sem associação
Maso et al. (64)	2005	2820	HBP	Cirurgia com confirmação histológica	actividade ocupacional + recreativa (≥5h/sem): OR 0.62
Hong et al. (68)	2006	641	HBP	I-PSS, volume da próstata e taxa de fluxo urinário	7 vs. 2x/sem. (OR 1,73); 3 a 5 vs. <2x/sem. (OR 0,48)
Rohrmann et al. (65)	2005	2797	LUTS	AUA-SI	Diminuição do risco
Rohrmann et al. (66)	2006	3446	LUTS	I-PSS	Intensa vs. ligeira (OR 0.62)
Kristal et al. (30)	2007	5667	HBP	Tratamento e I-PSS	sem associação
Fritschi et al. (46)	2007	869	HBP	Cirurgia	sem associação
Lagiou et al. (70)	2008	566	HBP	Cirurgia	intensa vs. ligeira (OR 0,59)
Williams P.T. (67)	2008	28612	HBP	volume da próstata	Diminuição do risco

7.1.17 Consumo de Álcool

Uma meta-análise realizada por Parsons de 19 estudos publicados, verificou que homens que consomem ≥ 36 mg/dia de álcool têm uma diminuição de 35% do risco de HBP comparativamente a não consumidores de álcool. A grande maioria dos estudos realizados verificaram associação inversa entre o risco de HBP e o consumo de álcool (28,46,57,59,68,73-75), no entanto, no *Massachusetts Male Aging Study* não se observou associação (7) (tabela 12).

Especificamente no *Health Professionals Follow-up Study* o consumo moderado (30.1-50g/dia) e elevado (≥ 50.1 g/dia) de álcool foram associados, respectivamente, a risco 41% e 28% menor de HBP, comparativamente aos homens que se abstinham de álcool. Homens que consumiam álcool regularmente durante 7 dias/semana tinham risco 30% menor de HBP comparativamente aos não consumidores de álcool (74). Observaram-se dados semelhantes no estudo PLCO onde o consumo moderado (30 a 60g/dia) e elevado de álcool (≥ 60 d/dia) foram associados, respectivamente, a risco 30% e 40% menor de clínica de HBP. Além disso, este estudo analisou a associação entre HBP e diversos tipos de álcool, onde se observou correlação inversa com o consumo de cerveja, associação inversa com os licores e não se observou associação com o vinho (28). Pelo contrário outro estudo apenas verificou diminuição do risco estatisticamente significativa com o consumo de 7 ou mais copos de vinho por dia enquanto para os restantes tipos de álcool apenas verificou diminuição não estatisticamente significativa (75). Da mesma forma um estudo na Austrália Ocidental observou apenas associação inversa, não estatisticamente significativa, com o consumo de cerveja e bebidas espirituosas e licores, mas para o vinho não verificou associação com o risco de HBP (46).

Vários estudos verificaram correlação positiva entre consumo de álcool e risco de LUTS (43,47,66,69). Contrariamente no estudo NHANES III, homens que consumiam diariamente uma quantidade moderada de álcool tiveram 40% menos risco de LUTS (65).

Tabela 12 - Estudos da associação entre o consumo de álcool e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Platz et al. (74)	1999	29386	HBP	cirurgia, LUTS	30.1-50g/dia (OR 0,59); ≥50,1g/dia (OR 0,72); 7dias/sem (OR 0,70)
Meigs et al. (7)	2001	1019	HBP	LUTS, diagnostico medico de HBP, cirurgia	sem associação
Prezioso et al. (69)	2001	1033	LUTS	IPSS	aumento do risco
Gass R. (73)	2002	882	HBP	cirurgia, diagnostico médico, IPSS	≥1copo/dia vs. 1copo/sem. (OR 0,46)
Joseph et al. (47)	2003	708	LUTS	IPSS	>72g/dia (OR 2,35)
Kang et al. (28)	2004	34694	HBP	cirurgia, diagnostico médico, nocturia	≥60 vs. <5g/dia (OR 0,6)
Crispo et al. (75)	2004	2820	HBP	taxa de fluxo urinário	≥7copos de vinho/dia (OR 0,65)
Seim et al. (43)	2005	21694	LUTS	IPSS	≥11bebidas/sem. (OR 1,23)
Rohrmann et al. (65)	2005	2797	LUTS	AUA-SI	≥1bebida/dia (OR 0,59)
Hong et al. (68)	2006	641	HBP	IPSS, volume da próstata e taxa de fluxo urinário	diminuição do risco
Bravi et al. (57)	2006	2820	HBP	Cirurgia	≥35bebidas/sem. (OR 0,61)
Rohrmann et al. (66)	2006	3446	LUTS	IPSS	aumento do risco
Fritschi et al. (46)	2007	869	HBP	Cirurgia	diminuição do risco estatisticamente não significativa
Kristal et al. (59)	2008	4770	HBP	cirurgia, IPSS, tratamento médico	>2bebidas/dia (OR 0,67)

7.1.18 Consumo de Tabaco

Alguns estudos suportam a existência de um efeito inverso, ou seja, um efeito protector do tabagismo sobre os riscos de desenvolver HBP (7,28,57,73), enquanto outros estudos verificaram não existir associação (30) ou risco aumentado de HBP (74) (tabela 13).

No estudo Massachusetts, consumidores de 1 a 20cigarros/dia tinham metade do risco de desenvolver HBP e consumidores ≥ 20 cigarros/dia tinham também menor risco, mas a associação não era estatisticamente significativa (7). De igual forma, outros estudos observaram que consumidores de >20 a 25cigarros/dia tinham metade do risco de HBP comparativamente a não fumadores (57,73).

O consumo regular de ate 30cigarros/dia no estudo PLCO foi associado a um risco 30% menor de clínica de HBP em relação a não fumadores, não se tendo observado no entanto uma correlação entre o risco de HBP e o número de cigarros fumados. Não se verificou associação entre ex-fumadores ou consumo exclusivo de charutos e risco de desenvolver HBP (28).

Pelo contrário, no *Health Professionals Follow-Up Study* homens que fumavam mais de 35cigarros/dia tinham risco aumentado para HBP (74).

No estudo HUNT verificou-se uma associação positiva dos LUTS com o consumo >16 cigarros/dia (43) e no estudo Flint observou-se o dobro do risco de LUTS apenas para um consumo de <20 cigarros/dia (47). Em alguns estudos ex-fumadores de elevada carga tabágica tinham aproximadamente dobro do risco de ter LUTS (43,47,65). Outros estudos não observaram associação entre o consumo de tabaco e LUTS (66,69).

Tabela 13 - Estudos da associação entre o consumo de tabaco e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Platz et al. (74)	1999	29386	HBP	cirurgia, LUTS	≥35cigarros/dia (OR 1,45)
Prezioso et al. (69)	2001	1033	LUTS	IPSS	sem associação
Meigs et al. (7)	2001	1019	HBP	LUTS, diagnostico medico de HBP, cirurgia	1-20cigarros/dia (OR 0,5)
Gass R. (73)	2002	882	HBP	cirurgia, diagnostico médico, IPSS	≥20cigarros/dia (OR 0,52)
Joseph et al. (47)	2003	708	LUTS	AUA-SI	<20cigarros/dia (OR 2,07); ex-fumadores (OR 1,76)
Kang et al. (28)	2004	34694	HBP	cirurgia, diagnostico médico, nocturia	1-30cigarros/dia (OR 0,70)
Seim et al. (43)	2005	21694	LUTS	IPSS	>16cigarros/dia (OR 1,38); ex-fumadores de ≥20cigarros/dia (OR 1,52)
Rohrmann et al. (65)	2005	2797	LUTS	AUA-SI	ex-fumadores de ≥50maço/ano (OR 2,01)
Bravi et al. (57)	2006	2820	HBP	Cirurgia	≥25cigarros/dia (OR 0,53)
Rohrmann et al. (66)	2006	3446	LUTS	IPSS	sem associação
Kristal et al. (30)	2007	5667	HBP	IPSS, tratamento médico ou cirurgia	sem associação

7.1.19 Consumo de Café

Dos estudos mais recentes, um verificou correlação positiva do consumo de café com o risco de HBP (73) e os restantes não observaram associação (36,68,69) (tabela 14).

Gass R. observou um risco relativo de 2.56 de HBP em homens que bebiam 5 ou mais chávenas de café por dia comparativamente a não consumidores de café (73).

Tabela 14 - Estudos da associação entre o consumo de café e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Signorello et al. (36)	1999	430	HBP	Cirurgia	sem associação
Prezioso et al. (69)	2001	1033	LUTS	IPSS	sem associação
Gass R. (73)	2002	882	HBP	cirurgia, diagnóstico médico, IPSS	correlação positiva
Hong et al. (68)	2006	641	HBP	IPSS, volume da próstata e taxa de fluxo urinário	sem associação

7.1.20 Estatura

Estudos evidenciam que homens com elevada taxa de crescimento do volume da próstata têm maior estatura, além de hipertensão arterial, NIDDM, dislipidemia, obesidade e hiperinsulinemia (38).

Dos poucos estudos existentes, dois verificaram associação positiva entre a estatura e o volume da próstata (41,76), enquanto outro estudo não observou associação (50) (tabela 15). Um dos referidos estudos, observou aumento de 31% do risco de HBP nos homens com mais de 182.1cm de estatura comparativamente a homens com menos de 173cm de estatura (41). Outro estudo demonstrou correlação positiva entre a estatura e o volume central (r^2 0.341), total (r^2 0.293) e periférico (r^2 0.218) da próstata. Tanto a estatura actual como a estatura aos 14 anos foram fortes preditivos do volume da próstata, sendo que por cada 10 cm de aumento da estatura corporal, o volume da próstata teve um aumento estatisticamente significativo de 12% (central), 11% (total) e 10% (periférico). Aos 14 anos, comparando homens com estatura média, homens com elevada estatura tinham maior volume de próstata (34.2ml vs. 31.3ml) e homens com menor estatura tinham menor volume de próstata (29.1ml vs. 31.3ml) (76).

Tabela 15 - Estudos da associação entre estatura e o risco de HBP/LUTS

Estudo	Ano	Amostra	Outcome	Definição	Resultado
Zhuang et al. (76)	2005	406	HBP	volume da próstata	correlação positiva
Zucchetto et al. (50)	2005	2820	HBP	HBP histológica	sem associação
Gupta et al. (41)	2006	1206	HBP	diagnostico médico	≥182,1cm vs. ≤173cm (OR 1,31)

7.1.21 Hormonas tiroideias

Um estudo verificou que homens com HBP tinham maiores níveis de hormona T₃ comparativamente ao grupo controlo sem HBP (77), enquanto outro estudo não observou associação (41).

7.1.22 Factores de risco ocupacionais

Um estudo recente não verificou associação entre cirurgia por HBP e exposição a substâncias ocupacionais, incluindo metais, hidrocarbonetos poliaromáticos, óleos, pesticidas, fertilizantes e madeira (78).

7.2 Potenciais intervenções no estilo de vida

7.2.1 Controlo Glicémico

Estudos demonstraram que a terapêutica intensiva da diabetes reduz o desenvolvimento e progressão de várias complicações desta patologia, incluindo retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica. Além disso, estudos observacionais demonstraram que marcadores de diabetes mais severa, incluindo baixos níveis de controlo glicémico estão associados a risco aumentado de LUTS (79).

Em diabéticos tipo 1 comparou-se a terapêutica intensiva vs. terapêutica convencional da glicemia com o objectivo de comprovar se o controle glicémico intensivo pode reduzir o risco de LUTS. O tratamento intensivo consiste na administração de insulina três ou mais vezes ao dia por injeção ou bomba de infusão combinada com um acompanhamento rigoroso dos níveis de glicose no sangue. Não se verificou diminuição da gravidade dos LUTS em homens com diabetes tipo 1 com o controlo intensivo (79).

7.2.2 Estatinas

Um ensaio clínico randomizado não mostrou diferenças no I-PSS, volume da próstata, taxa de fluxo urinário, PSA ou qualidade de vida entre homens com HBP e LDL 100-190mg/dl tratados durante 6 meses com atorvastatina 80mg e o grupo de controlo tratado com placebo. Este estudo excluiu homens com colesterol LDL >190mg/dl, não tendo sido averiguado o efeito das estatinas no crescimento prostatico em caso de significativa hipercolesterolemia (80).

7.2.3 Anti-inflamatórios não esteróides

Sauver et al. verificaram que o uso diário de AINES estava associado a diminuição de 35% do risco de desenvolver LUTS moderados/severos (OR 0.73); a redução de 50% do risco de aumento do volume da próstata (OR 0.53); e a redução de 20% da necessidade de iniciar tratamento de HBP (81).

No entanto, segundo Meigs et al. o uso de aspirina não está associado a HBP (7) e Kang et al. observaram uma ligeira associação positiva, aumento de 20% do risco de HBP com o uso de aspirina ou ibuprofeno diário (28).

8 Discussão e Conclusões

O crescimento da glândula prostática será uma consequência do desequilíbrio entre a proliferação e a apoptose celular. Além da proliferação celular, a actividade apoptótica também foi sugerida como um cofactor do desenvolvimento e progressão da HBP e alguns estudos evidenciam essa regulação anormal da apoptose (82,83).

Kipiranou et al. examinaram a expressão de 2 proteínas envolvidas na regulação da apoptose na próstata: TGF- β 1 (indutor da apoptose) e Bcl-2 (um potente supressor da apoptose). Verificaram uma maior expressão da Bcl-2, com diminuição de aproximadamente 4 vezes do índice apoptótico das células epiteliais na próstata hiperplásica comparativamente a próstata normal (Bcl-2 15.5 ± 2.6 vs. 3.1 ± 0.4), com significativo aumento do índice proliferativo. Também se observou uma maior expressão de TGF- β nas células epiteliais da próstata hiperplásica comparativamente a tecido prostático normal (TGF- β 1.81 ± 0.3 vs. 0.5 ± 0.1). Constata-se que na HBP existe supressão da apoptose e aumento da proliferação celular, devido a um importante envolvimento das proteínas anti-apoptóticas na desregulação do mecanismo de apoptose, resultando num desequilíbrio a favor da proliferação celular que poderá levar a HBP (82).

Claus et al. não observaram correlação entre a idade e volume da próstata com o índice de proliferação ou de apoptose no epitélio nem com o índice de proliferação no estroma. No entanto, no estroma não se detectaram células apoptóticas, o que nos indica que poderá ocorrer crescimento do volume do estroma devido ao desequilíbrio entre os dois processos, ou seja, proliferação celular com ausência de apoptose (83).

O envelhecimento é o principal factor de risco para o desenvolvimento de HBP/LUTS e estudos demonstram esta relação.

A análise da velocidade de crescimento e a faixa etária em que a próstata cresce mais rapidamente são importantes para orientar os homens na faixa etária onde o crescimento da próstata pode levar a um risco aumentado de desenvolver HBP. O valor apresentado para a taxa anual de crescimento do volume da próstata não é concordante em todos os estudos, no entanto, é bastante similar, rondando os 2%. Com base nos dados do estudo de Williams et al., observa-se um pico da taxa de crescimento entre os 56 e os 65 anos, a razão deste resultado não está esclarecida (4).

No estudo de followup de *Olmsted County* constatou-se que a taxa de crescimento do volume da próstata estava dependente do volume basal, com maiores taxas de crescimento nos homens com próstatas maiores. Considerando que homens com próstatas maiores no início do estudo tinham maior propensão a HBP histológica, sugere-se que só em homens com HBP histológica é que o aumento do volume da próstata está relacionado com a idade (5). Também no modelo desenvolvido por Bosch et al., o aumento do volume da próstata de um homem é estimado com base na sua idade e volume basal da próstata com a possibilidade de prever o futuro volume da próstata e determinar a progressão da doença hiperplásica (6).

Com o envelhecimento observa-se um significativo processo de remodelação tecidual da próstata, especialmente na TZ. Ocorrem interferências na via de sinalização dos factores de crescimento, e as interações estroma-epitélio levam a um aumento do volume da próstata. A modificação mais significativa dá-se ao nível das células basais, que alteram o seu metabolismo intracelular e se tornam alargadas e hipertroficadas.

O envelhecimento é também acompanhado pela ocorrência de corpos amiláceos e cálculos prostáticos (84). Subsequentemente, a conjugação da alteração da secreção das células basais e a presença de corpos amiláceos e cálculos prostáticos leva a calcificação com obstrução dos ductos, podendo ocorrer inflamação. Assim, sugere-se que o envelhecimento

pode também exercer efeito no desenvolvimento da HBP indirectamente através da inflamação, tal como Gertenbluth et al. observaram (20).

O papel das hormonas esteroides na patogénese da HBP tem vindo a ser debatido há várias décadas. A etiologia hormonal envolvendo desregulação das interacções estroma-epiteliais é reconhecida como importante factor para o desenvolvimento desta patologia, mas o seu mecanismo de acção necessita ainda de ser esclarecido.

Com base nos estudos apresentados sugere-se associação inversa entre os níveis plasmáticos de testosterona e o risco de HBP/LUTS. Cerca de 90% da testosterona é ligada a SHBG e só a restante testosterona biodisponível entra nas células prostáticas e é convertida em DHT. Sugere-se que com o aumento da testosterona plasmática ocorre diminuição da quantidade de testosterona biodisponível, e assim, o aumento dos níveis plasmáticos de testosterona, talvez por diminuição da concentração da DHT, conduzirão a diminuição do risco de desenvolver patologia. No entanto, outros estudos sugerem que a testosterona não influencia o risco de HBP/LUTS.

A DHT, é um potente estimulador do crescimento da próstata e, tal como a testosterona, é necessário para o desenvolvimento da próstata. Pelos dados apresentados a DHT e seus metabolitos parecem desempenhar um importante papel na patogénese da HBP, além de que a manipulação farmacológica da concentração plasmática de DHT é utilizada para tratamento da HBP e é consistente com os efeitos fisiológicos dos inibidores selectivos da 5 alfa reductase (finasteride e dutasteride), que diminuem os níveis de DHT e aumentam a relação testosterona/DHT. No entanto, individualmente, a DHT não parece ser factor suficiente para o desenvolvimento de HBP.

A DHEA-S, uma hormona adrenal primária com actividade androgénica intrínseca, é convertida na periferia da próstata em testosterona, sendo plausível que a DHEA-S seja um

marcador da actividade de DHT intraprostática. Assim, seria de esperar uma associação positiva entre a DHEA-S e o risco de HBP, tal como Parsons et al. verificaram (8).

Contudo, apesar da aparente evidência de algumas hormonas androgénicas estarem relacionadas com o risco de HBP, permanece o paradoxo do contínuo crescimento da próstata com o declínio dos níveis plasmáticos de androgénios relacionado com o envelhecimento.

Também não se evidenciou ainda um padrão entre estrógenios e o risco de HBP/LUTS. Com o envelhecimento observa-se um declínio dos androgénios plasmáticos mas os níveis de estradiol permanecem relativamente constantes, o que sugere influência dos estrógenios na manutenção, mas não necessariamente na causa, de HBP.

Nos últimos anos o papel da inflamação crónica na patogénese da HBP emergiu, e a HBP tem sido frequentemente associada a prostatite crónica. Acredita-se que a inflamação crónica suporta o processo de crescimento fibromuscular na HBP.

Existem fortes ligações entre HBP e a inflamação histológica em peças cirúrgicas, em que a extensão e gravidade da inflamação corresponde à magnitude e área de aumento da próstata com HBP.

A próstata tem normalmente um pequeno número de linfócitos T e B, macrófagos e mastócitos. Na próstata normal os infiltrados que rodeiam a área peri-glandular são principalmente compostos por linfócitos T (70% células CD8) enquanto os agregados de linfócitos que estão localizados no estroma fibromuscular contêm basicamente folículos de linfócitos B rodeados por parafolículos de células T CD4, duas vezes mais frequentes que células CD8 (85). Vários estudos mostraram que homens com HBP têm um infiltrado disseminado de células T e B e numerosas colónias de macrófagos.

Steiner et al. verificaram que na HBP os infiltrados inflamatórios compostos por linfócitos T CD4 permanecem cronicamente activados. A acumulação local de linfócitos

activados contribui para a produção de vários factores de crescimento e citocinas, com consequente libertação de elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias induzindo renovação tecidual fibromuscular (86).

Os dados sugerem indução da expressão de COX-2, uma enzima com efeito pró-inflamatório e adicionalmente com efeito proliferativo nas células prostáticas com HBP, através da regulação da expressão de Bcl-2 (21).

Assim, mediadores inflamatórios podem contribuir para o crescimento das células epiteliais e estromais da próstata directamente através da indução das citocinas que estimulam a produção de factores de crescimento da próstata e indirectamente por meio da inibição da morte das células da próstata através da regulação da apoptose. No entanto, os factores que activam a infiltração desses mediadores de inflamação estão parcialmente não identificados (87).

Kramer et al. através da revisão de artigos concluem que a HBP possui vários critérios para ser considerada uma doença inflamatória auto-imune (88).

A existência de história familiar de HBP aumenta o risco de inicio precoce desta patologia. Estudos sugerem um modo de transmissão autossómico dominante ou codominante, com uma penetrância estimada em 0.89, e uma frequência do alelo de 3.4% na população (27).

Um estudo avaliou a expressão dos genes em próstatas <60ml e comparou com próstatas >60ml em homens submetidos a cirurgia por HBP, que revelou 227 genes expressos de forma diferente entre os 2 grupos, incluindo genes de factores de crescimento, ciclo celular, apoptose, inflamação e reguladores de androgénios (89).

Poucos estudos epidemiológicos têm número suficiente de homens não-caucasianos para se poder analisar o risco de HBP nos homens de raça hispânica, asiática e negros. No

entanto, evidências de variação genética entre raças ou etnias foram observadas em alguns estudos, o que pode explicar as diferenças observadas do risco de HBP/LUTS entre elas.

Pelos estudos apresentados, homens asiáticos parecem ter menor risco de HBP comparativamente a raça caucasiana. Estes dados são apoiados pela análise da composição celular da HBP em 3 diferentes raças que constatou que homens japoneses têm menor densidade estromal e maior lúmen glandular comparativamente a homens caucasianos e negros (90).

Um estudo verificou que homens negros têm significativamente maior TZI e volume da zona de transição comparativamente a outras raças (91). O TZI descreve a relação volume da zona de transição/volume total da próstata, e uma maior relação observada pode ser indicativa da maior severidade dos LUTS nos homens de raça negra, o que é a favor da evidência apresentada por alguns estudos de que existe maior risco de LUTS por HBP nos homens negros. A maior prevalência de LUTS, diminuição do risco de diagnóstico de HBP e o aumento do risco de cirurgia por HBP nos homens de raça negra poderão ser explicados pelo facto de estes apenas recorrerem ao médico quando os sintomas já são severos. Apesar de não se observar diferenças no TZI nos homens hispânicos, pondera-se a hipótese de pelas mesmas razões se observar aumento do risco de LUTS nestes.

Também homens de raça hispânica e negra são mais susceptíveis de comorbilidades, como doenças cardiovasculares, metabólicas e sexuais, incrementando assim o risco de HBP/LUTS.

Dentro da raça caucasiana, homens com ascendência do Sul da Europa parecem ter maior risco de HBP, enquanto homens com ascendência Escandinávia parecem ter ligeira diminuição do risco, mais estudos são necessários para esclarecer a causa desta diferenciação.

Educação, salário, estado civil e seguro de saúde são componentes do contexto socioeconómico, que podem variar por raça/etnia, e reforçar a relação entre o status de uma pessoa na sociedade e as conexões para a saúde global, acesso de saúde ou atitudes e comportamentos individuais para a saúde e bem-estar. No entanto os dados existentes que exploram a importância da raça/etnia ou o índice socioeconómico na HBP/LUTS são inconclusivos. A fim de tirar conclusões sobre o efeito da raça e contexto socioeconómico separadamente, é necessário uma população de estudo racialmente diversificada, com grandes diferenças no índice socioeconómico dentro de cada raça. A maioria dos estudos tende a avaliar predominantemente a raça caucasiana e as populações de classe média, não sendo ideais para enfrentar os efeitos combinados do contexto socioeconómico e raça na progressão HBP/LUTS.

Verificam-se diferenças no acesso, utilização e custo do sistema de saúde nas minorias populacionais comparativamente a população caucasiana em maioria. Uma grande percentagem de hispânicos e negros carece de procura de cuidados de saúde quando comparados com população caucasiana. Pessoas sem seguro médico têm significativamente mais necessidade de cuidados médicos, no entanto são as que menos significativamente recebem tratamento médico por razões económicas. É irrefutável que a falta de seguro de saúde tem profundo impacto na propensão da procura de um médico.

Homens com elevado nível de educação tendem a ser mais informados, além de maior capacidade cognitiva para responder as perguntas colocadas nos questionários. Baixos níveis de educação têm sido associados a maior número de sintomas, o que sugere que a compreensão das perguntas e alfabetização afecta o relato dos LUTS.

Homens com salários mais elevados podem ter menores factores de riscos ambientais e comportamentais para a progressão dos LUTS. Também reflecte a maior facilidade de aceder a recursos adicionais e opções para acomodar os inconvenientes dos LUTS.

Em relação ao estado civil é necessário reconhecer a importância da mulher nos cuidados de saúde dos homens e a sensibilização para os sintomas.

Um estudo apresentou dados a favor da evidência de o factor geográfico influenciar o risco de HBP/LUTS em relativamente pouco período de tempo comparativamente com o tempo de evolução da patologia HBP (35). Assim, além da acção do componente genético, do contexto socioeconómico e das variações hormonais, na variabilidade do risco de HBP entre raças/etnias, também factores ambientais, dentro dos quais podemos incluir a dieta e outros hábitos culturais, parecem influenciar o risco de desenvolver HBP.

Nos últimos anos um crescente número de estudos tem sugerido a possibilidade de uma relação entre HBP/LUTS e vários distúrbios metabólicos, conhecidos na sua colectividade como SM (38-40).

A síndrome metabólica é um conjunto de factores de risco inter-relacionados - obesidade, intolerância a glicose, dislipidemia e hipertensão arterial – associados a um defeito na captação da glicose por parte da insulina (insulino-resistência). O consequente desenvolvimento de hiperinsulinemia e comprometimento do metabolismo da glicose, além da associação com inflamação sistémica e stress oxidativo parecem explicar os dados apresentados pelos referidos estudos, que sugerem associação entre SM e HBP. No entanto, as interacção entre os diversos componentes da SM podem influenciar a HBP, o que acarreta limitações aos estudos realizados.

Associação positiva entre obesidade e HBP/LUTS é suportada por uma vasta quantidade de estudos utilizando variados critérios para obesidade.

Os mecanismos fisiológicos pelos quais a obesidade promove HBP/LUTS ainda não foram esclarecidos, no entanto, uma possível explicação é o facto de a obesidade ser um componente da SM. A obesidade está também associada a aumento do risco de doença

cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e dislipidemia, não estando esclarecida a interacção entre obesidade e estes outros componentes da SM, que em conjunto com a obesidade podem influenciar a HBP, o que acarreta muitas limitações aos estudos realizados (92).

Sabe-se que a obesidade promove a inibição da SHBG, com aumento da testosterona biodisponível que é potencialmente convertida em DHT, aumentando assim o risco de HBP. No entanto, o estudo BLSA após ajuste da variável dos níveis de testosterona biodisponível conclui que a obesidade pode influenciar o crescimento da próstata através de outros mecanismos que não as hormonas esteróides (44).

Também se sabe que a obesidade promove o aumento da aromatização da testosterona circulante em estrógenios, o que pode explicar os resultados de Zucchetto et al. que observaram diminuição do risco de HBP com aumento do $IMC \geq 6.1 \text{kg/m}^2$ um ano antes do diagnóstico de HBP comparativamente a um ligeiro aumento do $IMC < 1.6 \text{kg/m}^2$ (50). Apesar de o mecanismo não estar totalmente esclarecido, uma relação inversa entre obesidade recente e HBP é plausível.

A DM afecta a função genitourinária provocando na grande maioria dos homens diabéticos, LUTS obstrutivos e irritativos. Assim, torna-se difícil perceber se os LUTS são secundários a DM ou a HBP, estando estes muitas vezes sobrepostos. No entanto, DM contribui consideravelmente para o desenvolvimento e agravamento dos LUTS, enquanto a HBP nem sempre é acompanhada de sintomas (93).

Com o aumento dramático da incidência da diabetes atingindo proporções epidémicas, uma relação causal entre diabetes e HBP teria implicações marcantes na população masculina, destacando assim a necessidade de compreender de forma mais completa esta relação. No entanto, a associação entre HBP/LUTS e DM nos vários estudos não foram consistentes.

Os LUTS irritativos são geralmente aqueles que mais incomodam os homens e levam a pedir aconselhamento médico, são também mais comuns nos diabéticos. Assim, homens diabéticos têm maior probabilidade de recorrer ao médico e assim, de serem diagnosticados com HBP e conseqüentemente serem submetidos a prostatectomia comparativamente a homens sem DM (93).

A DM pode influenciar a HBP por diversos mecanismos, pois trata-se de um componente da SM. No entanto, a hiperglicemia, através do aumento do cálcio livre nas células musculares lisas e tecido neural, leva à activação do sistema nervoso simpático com conseqüente aumento do tônus do tecido muscular liso da próstata (39).

Em diabéticos tipo 2 observou-se, na zona de transição da próstata, significativa diminuição da vascularização e significativo aumento do índice de resistência comparativamente a homens saudáveis. Sugere-se que a deterioração da vasculatura em homens diabéticos cause hipoxia e contribua para o desenvolvimento de HBP (94).

A partir dos estudos apresentados, infere-se que a DM pode estar menos directamente associada a progressão do crescimento da próstata e mais intimamente associada com os LUTS (52,53).

Pondera-se a hipótese de a HBP ser uma patologia que condiciona resistência à insulina, levando a hiperinsulinemia secundária, sendo um possível factor etiológico para o aumento do volume da próstata.

A insulino-resistência é uma condição patológica na qual as células alvo têm uma resposta insuficiente aos níveis normais de insulina circulante, ou seja, uma resposta sub-normal. É um estado largamente associado à patogénese da DM tipo 2 e a um variado grupo de distúrbios como obesidade, dislipidemia, hiperglicemia, hiperinsulinemia e HTA (95).

Da análise de vários estudos apurou-se que elevados níveis de insulina estão significativamente associados a aumento do risco de HBP, e uma análise em ratos insulino-resistentes corrobora essa associação, tendo reportado aumento da proliferação celular epitelial prostática nestes modelos animais (96).

Apesar da relação SM e hiperinsulinemia demonstrou-se em homens sem SM, que o hiperinsulinismo associado a resistência a insulina é um factor de risco independente para o aumento do volume da próstata (54).

O hiperinsulinismo através do metabolismo da glicose, tem um efeito estimulante sobre o núcleo ventromedial do hipotálamo que regula o sistema nervoso simpático, aumentando a actividade deste. A activação do sistema nervoso simpático aumenta os níveis de catecolaminas no plasma e tecidos, levando ao aumento do tónus do tecido muscular liso do sistema genitourinario, contribuindo para os LUTS. Além disso, sugere-se a hipótese de as catecolaminas promoverem a inibição da apoptose das células prostáticas (38). A insulina é estruturalmente semelhante a IGF-1 e pode ligar-se ao receptor IGF-1 das células da próstata induzindo crescimento e proliferação. Alternativamente, com o aumento da insulina, a ligação do IGF-1 ao receptor diminui, aumentando assim a sua biodisponibilidade. Sabe-se que IGF-1 tem efeito mitogénico na próstata, enquanto IGFBP-3 inibe o crescimento, o que é verificado através de vários estudos em que maiores concentrações plasmáticas de IGF-1 e menores concentrações plasmáticas de IGFBP-3 têm sido associadas a maior risco de HBP (87,97).

Por outro lado, as hormonas esteroides influenciam o crescimento da próstata em caso de hiperinsulinemia. Estando a hiperinsulinemia associada a redução da SHBG, haverá aumento da quantidade de testosterona biodisponível que entra nas células prostáticas podendo contribuir para o crescimento da próstata, no entanto ainda não foi confirmado experimentalmente (95).

No *Rancho Bernardo Study* homens com DM e elevados níveis de colesterol LDL tinham 4 vezes mais probabilidade de ter HBP do que aqueles com níveis baixos de colesterol LDL (>133mg/dl vs. <110mg/dl). Esta observação sugere que as estatinas podem ser úteis na prevenção da HBP em diabéticos, talvez uma interação sinérgica de elevados níveis de colesterol LDL com a resistência a insulina predisponham os diabéticos a desenvolver HBP. Estes resultados são suportados pela gravidade da DCV nos diabéticos: elevados níveis de colesterol LDL aumentam significativamente o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular nos diabéticos, e níveis baixos de colesterol LDL com estatinas diminuem esse risco (49).

Elevadas ou anormais concentrações plasmáticas de lípidos e lipoproteínas são extremamente comuns na população geral e a evidência de que são um factor de risco altamente modificável para doença cardiovascular é hoje incontroverso. A dislipidemia compõe a SM e frequentemente ocorre em associação com outros factores de risco cardiovasculares, o que levanta a possibilidade de poder estar associada ao desenvolvimento da HBP. Existem dados laboratoriais recentes que apoiam a plausibilidade biológica deste conceito: ratos alimentados com dietas ricas em colesterol apresentaram perfis lipídicos sanguíneos anormais e alterações morfológicas na próstata consistentes com hiperplasia (98).

Baixos níveis de colesterol HDL na HBP podem ser explicados através do efeito supressor da testosterona, que tanto aumenta a actividade da lipase hepática dos triglicerídeos como aumenta o catabolismo do colesterol HDL. Baixos níveis de colesterol HDL podem aumentar a produção de colesterol LDL e induzir uma modificação oxidativa das partículas LDL. Esta oxidação pode aumentar o cálcio intracelular activando a proteína cinase C que induz proliferação celular. Observou-se em estudos que a oxidação da LDL estimulava a proliferação de fibroblastos, macrófagos e monocitos. Assim, através de um mecanismos

similar, a oxidação das partículas de LDL pode estimular a proliferação anormal das células da próstata dando origem a HBP (54).

A associação positiva entre HBP e HTA é suportada por estudos experimentais em animais. Ratos com hipertensão essencial revelaram LUTS compatíveis com HBP e Luzan et al. descreveram aumento do epitélio da glândula prostática confirmando hiperplasia prostática.

O efeito da HTA na actividade do sistema nervoso simpático é suportado por estudos em que antagonistas alfa 1 não selectivos (terazosina) podem ser utilizados tanto no tratamento da HBP como HTA essencial. Assim, o aumento da actividade do sistema nervoso simpático e da receptividade dos alfa 1 adrenorreceptores podem ser um factor comum para o desenvolvimento HBP e HTA. Sabe-se que o nível de catecolaminas na HTA essencial é elevado e que estas activam os adrenorreceptores, aumentando o tónus do tecido muscular liso da próstata, além de poderem ter um efeito trófico no crescimento das células prostáticas por diminuírem o processo de apoptose. A HTA também aumenta a expressão do VEGF no estroma prostático, induzindo angiogênese que conseqüentemente poderá levar a progressão de HBP (99).

Além da associação entre SM e DCV, a associação entre DCV e HBP sugere uma potencial etiologia vascular para o seu desenvolvimento. Os factores de risco vasculares desempenham um importante papel no desenvolvimento dos LUTS associados a HBP sugerindo-se a hipótese de que a aterosclerose é um factor de risco na patogénese da HBP. Aterosclerose induz isquemia pélvica resultando em fluxos anormais de sangue e hipoxia na próstata. Foi demonstrado que a hipoxia pode conduzir ao crescimento do volume da próstata pela regulação de vários factores de crescimento (100).

Em alternativa, é possível que a cateterização uretral durante os procedimentos vasculares em homens com DCV possa contribuir para LUTS independentemente de HBP (7).

Os beta-bloqueadores, utilizados no tratamento da DCV aumentaram em 80% o risco de clínica de HBP, talvez através dos seus efeitos no sistema nervoso simpático. Não se conhecem outros medicamentos para a DCV ou hipertensão que estejam associados a clínica HBP. No entanto, depois de ajustar as variáveis, mesmo com tratamento para a DCV, não se observou diminuição da associação entre clínica de HBP e DCV (7).

Uma dieta saudável está associada a diminuição do risco de SM, diminuição dos níveis hormonais de testosterona e estrogénio e aumento da SHBG e diminuição da actividade do sistema nervoso simpático.

Uma dieta com elevado consumo de fruta e vegetais foi associada a menor stresse oxidativo (medido pela excreção urinária de 8-hidroxi-2-deoxiguanosina), com diminuição da concentração plasmática de malondialdeído, produto final da peroxidação de ácidos gordos polinsaturados. Tendo sido observada elevada concentração plasmática de malondialdeído nos homens com HBP, sugere-se que uma dieta saudável rica em fruta e vegetais poderá trazer benefícios.

Os dados sugerem uma acção protectora dos carotenos no risco de HBP também pela diminuição do stresse oxidativo. Estes micronutrientes têm acção antioxidante, e são os mesmos que oferecem uma acção protectora contra o cancro da próstata.

Similarmente verificou-se associação inversa entre o consumo de vitamina C alimentar e o risco de HBP pelo seu efeito antioxidante, com diminuição do stresse oxidativo, mas não se observou efeito protector com suplementos de vitamina C, talvez porque as frutas e

vegetais fornecem outros constituintes além da vitamina C que podem ser benéficos na diminuição do risco de HBP.

A próstata é rica em zinco e este parece modular a conversão da testosterona pela 5 alfa reductase. Além disso, a adição de zinco aumenta a absorção de androgénios pela próstata, o que suporta a hipótese de o zinco estar associado a aumento de risco de HBP (62).

A associação inversa do consumo de ferro com risco de HBP pode estar em parte dependente do efeito benéfico do vinho, uma das maiores fontes de ferro (62).

Observou-se que uma dieta rica em colesterol leva a alterações histológicas semelhantes a hiperplasia na próstata de ratos (98). Segundo os estudos, uma dieta com baixo teor em gordura e rica em fibras combinada com exercício diário diminuiu em 30 a 40% os níveis de insulina e aumentou os níveis de SHBG (101). Assim, analisou-se a hipótese de uma dieta com baixos teores de gordura e rica em fibras combinada com exercício diário poder baixar os níveis de insulina sérica e reduzir o crescimento das células epiteliais da próstata em cultura estimuladas pelo soro desses homens. As amostras de soro foram obtidas num grupo de homens antes da intervenção (grupo 1); num grupo de homens com intervenção de 2 semanas de dieta equilibrada e exercício diário (grupo 2); e num grupo de homens adeptos a longo prazo de dieta equilibrada e exercício diário (grupo 3). Ao fim de 96 horas de cultura observou-se significativa redução de 13% no crescimento das células epiteliais da próstata na amostra com soro do grupo 2 e no grupo 3 redução de 14% do crescimento. No grupo 2 a intervenção melhorou a resistência a insulina, diminuiu em 30% os níveis de insulina, enquanto no grupo 3 se observou redução de 52% dos níveis de insulina comparativamente ao grupo 1. Conclui-se com base neste estudo que um estilo de vida saudável, com dieta equilibrada e exercício físico diário, poderá ter potencial impacto no desenvolvimento ou progressão da HBP através da diminuição do crescimento das células epiteliais prostáticas (102).

A ingestão de proteínas também não foi associada a LUTS e um estudo de uma população vegetariana sugeriu que a proteína pode reduzir a actividade do sistema nervoso simpático. Pelo contrário, outra hipótese pode estar relacionada com a contribuição da proteína para a concentração osmolar da dieta, aumentando a perda de água, o que pode aumentar a micção. Porque os rins só podem concentrar a urina até uma certa osmolalidade, a concentração osmolar da dieta, que é em grande parte relacionada com a quantidade de proteínas e sódio, induz a uma perda de água obrigatória. É plausível que a carga osmolar de uma refeição com elevada quantidade de proteínas influencie o fluxo urinário, exacerbando os sintomas urinários existentes. Este mecanismo é especulativo, porque não está esclarecido se a magnitude das mudanças no fluxo urinário são suficientes para produzir sintomas (60).

A grande maioria dos estudos publicados constataram relação inversa entre actividade física e HBP/LUTS. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar esta associação.

É possível que a actividade física influencie as vias crescimento da próstata através de alterações nos níveis hormonais endógenos, em particular os androgénios e estrogénios. Sabe-se que a actividade física diminui os níveis basais da testosterona circulante, o que nos leva a concluir que a actividade física poderá diminuir o risco de HBP devido à diminuição da concentração de DHT.

Sugere-se uma ligação entre actividade física, obesidade, insulina e IGF. No entanto, estudos com exercício físico moderado a intenso não modificaram substancialmente os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 em mulheres em pós menopausa (64). O exercício funciona como um efeito insulina-like aumentando o transporte de glicose e reduzindo os níveis plasmáticos de insulina.

Outra hipótese é a ligação entre actividade física e sistema nervoso simpático. A vida sedentária aumenta a actividade do sistema nervoso simpático, que conseqüentemente

aumenta o tónus do tecido muscular liso da próstata levando ao agravamento da severidade dos LUTS (64).

No entanto, a explicação mais provável é que a actividade física exerce efeitos benéficos na DCV e SM. A actividade física promove a perda de peso, aumenta o fluxo vascular, normaliza a concentração plasmática dos lípidos e lipoproteínas e previne doenças cardíacas, todos eles efeitos benéficos para a diminuição do risco de SM e DCV, associados a HBP (71).

Hong et al. verificaram que a pratica diária de exercício físico aumenta o risco de HBP (68), mais estudos são necessários para esclarecer o relacionamento, mas parece que quantidades moderadas de exercício oferecem um efeito mais benéfico do que exercício em grande quantidade.

Tal como o exercício, o consumo moderado e regular de álcool também parece ser protector da patogénese da HBP, mas esse mesmo efeito protector parece não se aplicar aos LUTS.

A ingestão regular e moderada de vinho tem sido associada a diminuição do risco de doença arterial coronária, assim uma possível explicação para a diminuição do risco de HBP é o facto de o consumo regular e moderado de vinho ter efeitos benéficos no sistema cardiovascular (103). Contudo, este efeito benéfico do consumo de vinho na DCV, não parece ser aplicado pelos restantes tipos de álcool. No entanto, o álcool em geral influencia a concentração das hormonas esteroides, reduzindo a concentração plasmática de testosterona, aumentando a concentração de estrogénios e de SHBG, com possível inibição do crescimento prostático. Porém esta hipótese de diminuição do risco de HBP com o consumo de álcool parece contra-intuitiva dado o potente efeito diurético deste. Adicionalmente, os homens que bebem regularmente álcool tendem a ter um nível socioeconómico mais baixo, diminuindo a

probabilidade de procedimentos cirúrgicos, o que levaria a um risco aparentemente diminuído de HBP.

Da análise dos estudos em que se observa associação inversa entre o tabagismo e HBP conclui-se que qualquer efeito protector proporcionado pelo cigarro parece ser complexo e altamente dependente da dose.

O tabagismo promove DCV e está associado a aumento do risco de SM. Assim, uma relação de protecção na patogénese da HBP parece um contra-senso.

O cigarro aumenta a concentração da hormona DHT, e a sua acumulação leva ao aumento de volume da próstata, o que nos leva a sugerir uma via de mecanismo não protectora do cigarro no risco de HBP. No entanto, alguns estudos realizados reportaram uma diminuição do volume da próstata nos fumadores, enquanto outros não observaram relação entre o volume da próstata e a intensidade do consumo do tabaco.

Alem disso, a nicotina aumenta a actividade do sistema nervoso simpático que consequentemente provoca aumento do tónus do tecido muscular liso da próstata e da contractilidade do detrussor da bexiga (73).

É necessário ter em conta que o tabaco é um reconhecido factor de contra-indicação de procedimentos cirúrgicos, observando-se assim um menor probabilidade de cirurgia por HBP, o que levará a um risco aparentemente diminuído de HBP. O tabagismo é também associado a supressão do apetite e diminuição da adiposidade, sendo possível que a associação inversa do tabagismo com HBP ocorra em parte através da modulação peso corporal (104).

Ate à data, poucos estudos sobre o efeito do consumo do café na HBP foram realizados, sendo que apenas um estudo verificou correlação positiva. A fracção lipídica do grão de café é composta por diterpenos, triacilgliceróis, esteróis e tocoferóis, sendo os diterpenos, matéria insaponificável do óleo de café. É possível que estes reduzam a actividade

dos receptores hepáticos de LDL com consequente acumulação extra-celular de colesterol LDL, no entanto, o mecanismo permanece desconhecido.

A estatura é determinada principalmente durante a adolescência e está relacionada com os níveis de hormonas de crescimento, que são aproximadamente constantes durante toda a vida. A elevada estatura em homens com elevadas taxas anuais de crescimento do volume da próstata sugere que os níveis de hormonas de crescimento são elevados nestes homens. Esta ideia é corroborada pelos elevados níveis de insulina em homens com HBP. A associação entre hormonas do crescimento e hiperinsulinismo é bem conhecida pelo efeito diabetogénico das hormonas de crescimento, o que leva a um aumento moderado da concentração de glicose devido ao aumento da produção hepática e a um aumento da resistência nos tecidos periféricos à acção da insulina, com consequente hiperinsulinismo. Adicionalmente, as hormonas de crescimento exercem directamente uma ligeira estimulação das células beta das ilhotas de Langerhans.

Um estudo sugere aumento do volume da próstata pelo potencial mitogénico da hormona T_3 (77). A glândula tiroide segrega as hormonas tiroideias, que controlam a velocidade das funções químicas do corpo, assim, surge a hipótese de os níveis de hormonas tiroideias na HBP estarem aumentados, mas existem poucos dados sobre esta associação.

Vários factores de risco ocupacionais têm sido associados a cancro da próstata, surgindo assim a necessidade de analisar se estes estão também associados a risco de HBP. No entanto, apenas existe um estudo recente dedicado a esta análise, não se tendo verificado associação entre cirurgia por HBP e exposição a substâncias ocupacionais (78).

As potenciais intervenções no estilo de vida incluem perda de peso, exercício físico, e modificação da dieta. No entanto, pelo menos duas terapias médicas com base na modulação das vias metabólicas relacionadas com o estilo de vida têm sido o foco de ensaios clínicos: o

controlo glicémico intensivo e o uso de estatinas. Ambos os ensaios produziram resultados nulos (1).

Apesar da dificuldade em diferenciar DM ou HBP como a causa dos LUTS, será de prever que um rigoroso controlo glicémico com terapêutica intensiva da DM diminua o risco de LUTS em doentes com DM, apesar de no estudo apresentado não se ter verificado diminuição da gravidade dos LUTS em homens com diabetes tipo 1 com o controlo intensivo. Ainda assim, uma vez que os homens que participaram neste estudo eram jovens (média \pm SD, 44.6 ± 6.6 anos) e tinham diabetes tipo 1, os resultados deste estudo podem não se aplicar a população mais ampla de homens mais velhos e diabéticos, que tipicamente têm maior risco para LUTS. Além disso, como estes homens tinham DM a longo prazo, o efeito benéfico do controlo glicémico na disfunção da bexiga poderá já não se observar. De futuro, para avaliar o impacto do controlo glicémico nos LUTS, será necessário reexaminar esta amostra quando os homens tiverem uma idade em que os LUTS são mais prevalentes (79).

A redução dos níveis plasmáticos de colesterol poderá ser relevante no tratamento de HBP uma vez que uma dieta rica em colesterol leva a alterações histológicas semelhantes a hiperplasia na próstata de ratos (98). Além disso, tal como já foi referido, existem alguns dados epidemiológicos que ligam a dislipidemia com a HBP nos humanos, apoiando uma abordagem do tratamento de homens com HBP que envolva o controlo dos níveis plasmáticos de lípidos (80).

Atorvastatina reduz o colesterol total, colesterol LDL, triglicérides e aumenta o colesterol HDL. Desta forma ela é capaz de reduzir a morbilidade da DCV associada com a dislipidemia. Esta estatina induz o relaxamento do tecido muscular liso da próstata, reduz a fibrose da próstata e bexiga através da modulação da expressão dos factores de crescimento, aumenta apoptose/reduz a proliferação do epitélio e estroma prostático e melhora o fluxo sanguíneo para o tracto urinário inferior. Estas acções em conjunto podem levar a efeitos

benéficos na HBP, e em adição o efeito inibitório no crescimento do epitélio prostático pode ser relevante na prevenção ou tratamento do cancro prostático. No entanto o ensaio clínico apresentado não mostrou benefício do uso de atorvastatina na HBP (80).

Actualmente existem poucos estudos sobre o efeito dos AINES na HBP, no entanto, sabe-se que a inflamação está associada ao desenvolvimento de HBP ou em alternativa a inflamação surge como resultado da progressão da HBP. Além disso, alguns estudos sugerem um efeito benéfico dos AINES no cancro da próstata. Assim, procedeu-se à investigação do efeito do uso de AINES no tratamento da HBP. Os AINES diminuem a síntese de prostaglandinas com consequente inibição da proliferação e indução da apoptose nas células hiperplásicas, também inibem os receptores prostáticos de androgénios, o que em conjunto pode conduzir à diminuição do risco de HBP (81).

Embora mais estudos sejam necessários para determinar a associação entre o uso de AINES e HBP e os mecanismos pelos quais esta associação pode ocorrer, é de realçar que a hipótese mais apontada é a de o uso diário de AINES poder impedir, atrasar ou retardar processos hiperplásicos e/ou inflamatórios na próstata, resultando em uma diminuição da incidência de HBP.

Existem pelo menos duas razões constantes pelas quais os resultados dos estudos populacionais da HBP são controversos. Primeiro, o conceito de HBP não está estabelecido e várias variáveis estão associadas a definição de HBP. A multiplicidade de variáveis e possíveis combinações destas, dificulta a validação das diferentes populações dos estudos. Em segundo, ao nos centrarmos na HBP excluimos outras potenciais causas de sintomas urinários em homens mais velhos como a cistite intersticial e instabilidade do detrusor (1,2).

Conclui-se assim, que a idade e o componente genético são factores de risco estabelecidos para HBP. A etiologia das hormonas esteroides é reconhecida como importante

factor para o desenvolvimento desta patologia, mas o seu mecanismo de acção necessita ainda de ser esclarecido. O papel da inflamação crónica na patogénese da HBP emergiu, e tem sido frequentemente associada a prostatite crónica.

Alem da acção do componente genético, do contexto socioeconómico e das variações hormonais, na variabilidade do risco de HBP entre raças/etnias, também factores ambientais, dentro dos quais podemos incluir a dieta e outros hábitos culturais, parecem influenciar o risco de desenvolver HBP.

Um crescente número de estudos tem sugerido a possibilidade de uma relação entre HBP/LUTS e vários distúrbios metabólicos, conhecidos na sua colectividade como SM. Uma associação positiva com o factor obesidade é suportada por uma vasta quantidade de estudos utilizando variados critérios para obesidade. No entanto, a associação entre HBP/LUTS e DM, dislipidemia, HTA, DCV nos vários estudos não foram consistentes. Pondera-se a hipótese de ser uma patologia que condiciona resistência à insulina, levando a hiperinsulinemia secundária, sendo um possível factor etiológico.

Um estilo de vida saudável, com dieta equilibrada e exercício físico diário, poderá ter potencial impacto no desenvolvimento ou progressão da HBP. Tal como o exercício, o consumo moderado e regular de álcool também parece ser protector da patogénese da HBP, mas esse mesmo efeito protector parece não se aplicar aos LUTS. Da associação inversa com o tabagismo conclui-se que qualquer efeito protector proporcionado pelo cigarro parece ser complexo e altamente dependente da dose. Existem pouco estudos sobre a relação com o consumo do café, estatura, hormonas tiroideias e exposições ocupacionais, não se podendo tirar conclusões.

Apesar da HBP ser inevitável com o avanço da idade, a clara identificação e controle dos factores de risco subjacentes pode permitir uma prevenção eficaz, colocando uma ênfase especial sobre homens em risco.

As variáveis do estilo de vida oferecem alvos terapêuticos viáveis para retardar o início da doença, evitar a progressão, ou atenuar sintomas. Embora os dados sejam apenas populacionais, devem servir, fundamentalmente, como um guia para planejar futuros ensaios clínicos, e promover intervenções no estilo de vida saudáveis - perda de peso, exercício físico, diminuição da ingestão de gordura e carne e aumento consumo de vegetais, modificação do consumo de álcool e tabaco - entre doentes com HBP/LUTS, particularmente pelos efeitos benéficos comprovados na saúde geral e cardiovascular.

9 Bibliografia

1. Parsons, J.K. Lifestyle factors, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Current Opinion in Urology*. 2011. Vol. 21, pp. 1-4.
2. Parsons, J.K. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. *Current Bladder Dysfunction Reports*. 2010. Vol. 5, pp. 212-218.
3. Loeb, S.; Kettermann, A.; Carter, H. B.; Ferrucci, L.; Metter, E. J.; Walsh, P. C. Prostate Volume Changes Over Time: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Urology*. 2009. Vol. 182, pp. 1458-1462.
4. Williams, A. M.; Simon, I.; Landis, P. K.; Moser, C.; Christens-Barry, W.; Carter, H. B.; Metter, E. J.; Partin, A. W. Prostatic Growth Rate Determined from MRI Data: Age-Related Longitudinal Changes. *Journal of Andrology*. 1999. Vol. 20, pp. 474-480.
5. Rhodes, T.; Girman, C. J.; Jacobsen, S. J.; Roberts, R. O.; Guess, H. A.; Lieber, M. M. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *The Journal of Urology*. 1999. Vol. 161, pp. 1174-1179.
6. Bosch, J.; Tilling, K.; Bohnen, A. M.; Bangma, C. H.; Donovan, J. L. Establishing Normal References Ranges for Prostate Volume Change With Age in the Population-Based Krimpen-Study: Prediction of Future Prostate Volume in Individual Men. *The Prostate*. 2007. Vol. 67, pp. 1816-1824.
7. Meigs, J. B.; Mohr, B.; Barry, M. J.; Collins, M. M.; McKinlay, J. B. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011. Vol. 54, pp. 935-944.

-
8. Parsons, J. K.; Palazzi-Churas, K.; Bergstrom, J.; Barret-Connor, E. Prospective Study of Serum Dihydrotestosterone and Subsequent Risk of Benign Prostatic Hyperplasia in Community Dwelling Men: The Rancho Bernardo Study. *The Journal of Urology*. 2010. Vol. 184, pp. 1040-1044.
 9. Rohrmann, S.; Nelson, W. G.; Rifai, N.; Kanarek, N.; Basaria, S.; Tsilidis, K. K.; Smit, E.; Giovannucci, E.; Platz, E. A. Serum Sex Steroid Hormones and Lower Urinary Tract Symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Urology*. 2007. Vol. 69, pp. 708-713.
 10. Schatzl, G.; Brossner, C.; Schmid, S.; Kugler, W.; Roehrich, M.; Treu, T.; Szalay, A.; Djavan, B.; Schmidbauer, C. P.; Soregi, S.; Madersbacher, S. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. *Urology*. 2000. Vol. 55, pp. 397-402.
 11. Liu, C.; Huang, S.; Li, W.; Wang, C.; Chou, Y.; Li, C.; Huang, C.; Wu, W. Relationship Between Serum Testosterone and Measures of Benign Prostatic Hyperplasia in Aging Men. *Urology*. 2007. Vol. 70, pp. 677-680.
 12. Kristal, A. R.; Schenk, J. M.; Song, Y.; Arnold, K. B.; Neuhauser, M. L.; Goodman, P. J.; Lin, D. W.; Stanczyk, F. Z.; Thompson, I. M. Serum Steroid and Sex Hormone-Binding Globulin Concentrations and the Risk of Incident Benign Prostatic Hyperplasia: Results From the Prostate Cancer Prevention Trial. *American Journal of Epidemiology*. 2008. Vol. 168, pp. 1416-1424.
 13. Miwa, Y.; Kaneda, T.; Yokoyama, O. Association Between Lower Urinary Tract Symptoms and Serum Levels of Sex Hormones in Men. *Urology*. 2008. Vol. 72, pp. 552-555.

14. Roberts, R. O.; Jacobson, D. J.; Rhodes, T.; Klee, G. G.; Leiber, M. M.; Jacobsen, S. J. Serum Sex Hormones and Measures of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Prostate*. 2004. Vol. 61, pp. 124-131.
15. Litman, H. J.; Bhasin, S.; O'Leary, M. P.; Link, C. L.; McKinlay, J. B. An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: results from the Boston Area Community Health survey. *British Journal of Urology International*. 2007. Vol. 100, pp. 321-326.
16. Tan, M. Ö.; Karabiyik, I.; Uygur, M. C.; Diker, Y.; Erol, D. Serum concentrations of sex hormones in men with severe lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *International Urology and Nephrology*. 2003. Vol. 35, pp. 357-363.
17. Hammarsten, J.; Damber, J. E.; Karlsson, M.; Knutson, T.; Ljunggren, Ö.; Ohlsson, C.; Peeker, R.; Smith, U.; Mellström, D. Insulin and free oestradiol are independent risk factors for benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2009. Vol. 12, pp. 160-165.
18. Silverio, F. D.; Gentile, V.; Matteis, A. D.; Mariotti, G.; Giuseppe, V.; Luigi, P. A. Distribution of Inflammation, Pre-Malignant Lesions, Incidental Carcinoma in Histologically Confirmed Benign Prostatic Hyperplasia: A Retrospective Analysis. *European Urology*. 2003. Vol. 43, pp. 164-175.
19. Delongchamps, N. B.; Roza, G.; Chandan, V.; Jones, R.; Sunheimer, R.; Threatte, G.; Jumbelic, M.; Haas, G. P. Evaluation of Prostatitis in Autopsied Prostates - Is Chronic Inflammation More Associated With Benign Prostatic Hyperplasia or Cancer? *The Journal of Urology*. 2008. Vol. 179, pp. 1736-1740.
20. Gerstenbluth, R. E.; Seftel, A. D.; MacLennan, G. T.; Rao, R. N.; Corty, E. W.; Ferguson, K.; Resnick, M. I. Distribution of chronic prostatitis in radical prostatectomy specimens with

up-regulation of Bcl-2 in areas of inflammation. *The Journal of Urology*. 2002. Vol. 167, pp. 2267-2270.

21. Wang, W., Bergh, A. e Damber, J. Chronic Inflammation in Benign Prostate Hyperplasia Is Associated With Focal Upregulation of Cyclooxygenase-2, Bcl-2, and Cell Proliferation in the Glandular Epithelium. *The Prostate*. 2004. Vol. 61, pp. 60-72.

22. Roberts, R. O.; Rhodes, T.; Panser, L. A.; Girman, C. J.; Chute, C. G.; Guess, H. A.; Oesterling, J. E.; Lieber, M. M.; Jacobsen, S. J. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Results of a population-based study. *American Journal of Epidemiology*. 1995. Vol. 142, pp. 965-973.

23. Sanda, M. G.; Doehring, C. B.; Binkowitz, B.; Beaty, T. H.; Partin, A. W.; Hale, E.; Stoner, E.; Walsh, P. C. Clinical and biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*. 1997. Vol. 157, pp. 876-879.

24. Meikle, A. W.; Bansal, A.; Murray, D. K.; Stephenson, R. A.; Middleton, R. G. Heritability of the symptoms of benign prostatic hyperplasia and the roles of age and zonal prostate volumes in twins. *Urology*. 1999. Vol. 53, pp. 701-706.

25. Partin, A. W.; Page, W. F.; Lee, B. R.; Sanda, M. G.; Miller, R. N.; Walsh, P. C. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. *Urology*. 1994. Vol. 44, pp. 646-650.

26. Sanda, M. G.; Beaty, T. H.; Stutzman, R. E.; Childs, B.; Walsh, P. C. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*. 1994. Vol. 152, pp. 115-119.

27. Pearson, J. D.; Lei, H.; Beaty, T. H.; Wiley, K. E.; Isaacs, S. D.; Isaacs, W. B.; Stoner, E.; Walsh, P. C. Familial aggregation of bothersome benign prostatic hyperplasia symptoms. *Urology*. 2003. Vol. 61, pp. 781-785.

28. Kang, D.; Andriole, G. L.; Van de Vooren, R. C.; Crawford, D.; Chia, D.; Urban, D. A.; Reding, D.; Huang, W.- Y.; Hayes, R. B. Risk behaviours and benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Urology International*. 2004. Vol. 93, pp. 1241-1245.
29. Platz, E. A.; Smit, E.; Curhan, G. c.; Nyberg, L. M.; Giovannucci, E. Prevalence of and racial/ethnic variation in lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in U.S. men. *Urology*. 2002. Vol. 59, pp. 877-883.
30. Kristal, A. R.; Arnold, K. B.; Schenk, J. M.; Neuhouser, M. L.; Weiss, N.; Goodman, P.; Antvelink, C. M.; Penson, D. F.; Thompson, I. M. Race/Ethnicity, Obesity, Health Related Behaviors and the Risk of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Results From the Postate Cancer Prevention Trial. *The Journal of Urology*. 2007. Vol. 177, pp. 1395-1400.
31. Fowke, J. H.; Murff, H. J.; Signorello, L. B.; Lund, L.; Blot, W. J. Race and Socioeconomic Status are Independently Associated With Benign Prostatic Hyperplasia. *The Journal of Urology*. 2008. Vol. 180, pp. 2091-2096.
32. Platz, E. A.; Kawachi, I.; Rimm, E. B.; Willett, W. C.; Giovannucci, E. Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the health professionals follow-up study. *The Journal of Urology*. 2000. Vol. 163, pp. 490-495.
33. Sarma, A. V.; Wei, J. T.; Jacobson, D. J.; Dunn, R. L.; Roberts, R. O.; Girman, C. J.; Lieber, M. M.; Cooney, K. A.; Schottenfeld, D.; Montie, J. E.; Jacobsen, S. J. Comparison of lower urinary tract symptom severity and associated bother between community-dwelling black and white men: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status and the Flint Men's Health Study. *Urology*. 2003. Vol. 61, pp. 1086-1091.
34. Fowke, J. H.; Munro, H.; Signorello, L. B.; Blot, W. J.; Penson, D. F. Association Between Socioeconomic Status (SES) and Lower Urinary Tract Symptom (LUTS) Severity

Among Black and White Men. *Journal of General Internal Medicine*. 2011. Vol. 26(11), pp. 1305-1310.

35. Jin, B.; Turner, L.; Zhou, Z.; Zhou, E. L.; Handelsman, D. J. Ethnicity and Migration as Determinants of Human Prostate Size. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999. Vol. 84, pp. 3613-3619.

36. Signorello, L. B.; Tzonout, A.; Lagiou, P.; Samoli, E.; Zavitsanos, X.; Trihiopoulos, D. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia: a study in Greece. *British Journal of Urology International*. 1999. Vol. 84, pp. 286-291.

37. Abdollah, F.; Briganti, A.; Suardi, N.; Castiglione, F.; Gallina, A.; Capitanio, U.; Montorsi, F. Metabolic Syndrome and Benign Prostatic Hyperplasia: Evidence of a Potential Relationship, Hypothesized Etiology, and Prevention. *Korean Journal of Urology*. 2011. Vol. 52, pp. 507-516.

38. Hammarsten, J.; Högstedt, B. Hyperinsulinaemia as a Risk Factor for Developing Benign Prostatic Hiperplasia. *European Urology*. 2001. Vol. 39, pp. 151-158.

39. Rohrmann, S.; Smit, E.; Giovannucci, E.; Platz, E. A. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *International Journal of Obesity*. 2005. Vol. 29, pp. 310-316.

40. Ozden, C.; Ozdal, O. L.; Urgancioglu, G.; Koyuncu, H.; Gokkaya, S.; Memis, A. The Correlation between Metabolic Syndrome and Prostatic Growth in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *European Urology*. 2007. Vol. 51, pp. 199-206.

41. Gupta, A.; Gupta, S.; Pavuk, M.; Roehrborn, C. G. Anthropometric and metabolic factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of air force veterans. *Urology*. 2006. Vol. 68, pp. 1198-1205.

42. Lee, S.; Min, H. G.; Choi, S. H.; Kim, Y. J.; Oh, S. W.; Kim, Y. J.; Park, Y.; Kim, S. S. Central Obesity as a Risk Factor for Prostatic Hyperplasia. *Obesity*. 2006. Vol. 14, pp. 172-179.
43. Seim, A.; Hoyo, C.; Ostbye, T.; Vatten, L. The prevalence and correlates of urinary tract symptoms in Norwegian men: The HUNT Study. *British Journal of Urology International*. 2005. Vol. 96, pp. 88-92.
44. Parsons, J. K.; Carter, H. B.; Partin, A. W.; Windham, B. G.; Metter, E. J.; Ferrucci, L.; Landis, P.; Platz, E. A. Metabolic Factors Associated with Benign Prostatic Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. Vol. 91(7), pp. 2562-2568.
45. Dahle, S. E.; Chokkalingam, A. P.; Gao, Y.; Deng, J.; Stanczyk, F. Z.; Hsing, A. W. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*. 2002. Vol. 168, pp. 599-604.
46. Fritschi, L.; Tabrizi, J.; Leavy, J.; Ambrosini, G.; Timperio, A. Risk factors for surgically treated benign prostatic hyperplasia in Western Australia. *Journal of the Royal Institute of Public Health*. 2007. Vol. 121, pp. 781-789.
47. Joseph, M. A.; Harlow, S. D.; Wei, J. T.; Sarma, A. V.; Dunn, R. L.; Taylor, J. M. G.; James, S. A.; Cooney, K. A.; Doerr, K. M.; Montie, J. E.; Schottenfeld, D. Risk Factors for Lower Urinary Tract Symptoms in a Population-based Sample of African-American Men. *American Journal of Epidemiology*. 2003. Vol. 157, pp. 906-914.
48. Burke, J. P.; Rhodes, T.; Jacobson, D. J.; McGree, M. E.; Roberts, R. O.; Girman, C. J.; Lieber, M. M.; Jacobsen, S. J. Association of Anthropometric Measures with the Presence and Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *American Journal of Epidemiology*. 2006. Vol. 164, pp. 41-46.

-
49. Parsons, J. K.; Bergstrom, J.; Barrett-Connor, E. Lipids, Lipoproteins, and Risk of Benign Prostatic Hyperplasia in Community Dwelling Men. *British Journal of Urology International*. 2008. Vol. 101(3), pp. 313-318.
50. Zucchetto, A.; Tavani, A.; Maso, L. D.; Gallus, S.; Negri, E.; Talamini, R.; Francheschi, S.; Montella, M.; Vecchia, C. L. History of weight and obesity through life and risk of benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Obesity*. 2005. Vol. 29, pp. 798-803.
51. Kim, W. T.; Yun, S. J.; Choi, Y. D.; Kim, G.; Moon, S.; Choi, Y. H.; Kim, I. Y.; Kim, W. Prostate Size Correlates with Fasting Blood Glucose in Non-Diabetic Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Normal Testosterone Levels. *Journal of Korean Medical Science*. 2011. Vol. 26, pp. 1214-1218.
52. Burke, J. P.; Jacobson, D. J.; McGree, M. E.; Roberts, R. O.; Girman, C. J.; Lieber, M. M.; Jacobsen, S. J. Diabetes and benign prostatic hyperplasia progression in Olmsted County, Minnesota. *Urology*. 2006. Vol. 67, pp. 22-25.
53. Sarma, A. V.; Burke, J. P.; Jacobson, D. J.; McGree, M. E.; Sauver, J.; Girman, C. J.; Lieber, M. M.; Herman, W.; Macoska, J.; Montie, J. E.; Jacobsen, S. J. Associations between diabetes and clinical markers of benign prostatic hyperplasia among community-dwelling black and white men. *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31(3), pp. 476-482.
54. Nandeesh, H.; Koner, B. C.; Dorairajan, L. N.; Sen, S. K. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clinica Chimica Acta*. 2006. Vol. 370, pp. 89-93.
55. Lekili, M.; Müezzinoğlu, T.; Uyamk, B. S.; Büyüksu, C. Serum lipid levels in benign prostatic hyperplasia. *World Journal of Urology*. 2006. Vol. 24, pp. 210-213.

56. Weisman, K. M.; Larijani, G. E.; Goldstein, M. R.; Goldberg, M. E. Relationship between benign prostatic hyperplasia and history of coronary artery disease in elderly men. *Pharmacology*. 2000. Vol. 20(4), pp. 383-386.
57. Bravi, F.; Bosetti, C.; Maso, L. D.; Talamini, R.; Montella, M.; Negri, E.; Ramazzotti, V.; Franceschi, S.; Vecchia, C. L. Food groups and risk of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2006. Vol. 67, pp. 73-79.
58. Bravi, F.; Bosetti, C.; Maso, L. D.; Talamini, R.; Montella, M.; Negri, E.; Ramazzotti, V.; Franceschi, S.; Vecchia, C. L. Macronutrients, fatty acids, cholesterol, and risk of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2006. Vol. 67, pp. 1205-1211.
59. Kristal, A. R.; Arnold, K. B.; Schenk, J. M.; Neuhausser, M. L.; Goodman, P.; Penson, D. F.; Thompson, I. M. Dietary Patterns, Supplement Use, and the Risk of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *American Journal of Epidemiology*. 2008. Vol. 167, pp. 925-934.
60. Suzuki, S.; Platz, E. A.; Kawachi, I.; Willett, W. C.; Giovannucci, E. Intakes of energy and macronutrients and the risk of benign prostatic hyperplasia. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002. Vol. 75, pp. 689-697.
61. Rohrmann, S.; Giovannucci, E.; Willett, W.C.; Platz, E. A. Fruit and vegetable consumption, intake of micronutrients, and benign prostatic hyperplasia in US men. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007. Vol. 85, pp. 523-529.
62. Tavani, A.; Longoni, E.; Bosetti, C.; Maso, L. D.; Polesel, J.; Montella, M.; Ramazzotti, V.; Negri, E.; Franceschi, S.; Vecchia, C. L. Intake of Selected Micronutrients and the Risk of Surgically Treated Benign Prostatic Hyperplasia: A Case-Control Study from Italy. *European Urology*. 2006. Vol. 50, pp. 549-554.

-
63. Rohrmann, S.; Smit, E.; Giovannucci, E.; Platz, E. A. Association between serum concentrations of micronutrients and lower urinary tract symptoms in older men in the third national health and nutrition examination survey. *Urology*. 2004. Vol. 64, pp. 504-509.
64. Maso, L. D.; Zucchetto, A.; Tavani, A.; Montella, M.; Ramazzotti, V.; Polesel, J.; Bravi, F.; Talamini, R.; Vecchia, C. L.; Franceschi, S. Lifetime occupational and recreational physical activity and risk of benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Cancer*. 2006. Vol. 118, pp. 2632-2635.
65. Rohrmann, S.; Crespo, C. J.; Weber, J. R.; Smit, E.; Giovannucci, E.; Platz, E. A. Association of cigarette smoking, alcohol consumption and physical activity with lower urinary tract symptoms in older American men: findings from the third National Health And Nutrition Examination Survey. *British Journal of Urology International*. 2005. Vol. 96, pp. 77-82.
66. Rhormann, S.; Fallin, M. D.; Page, W. F.; Reed, T.; Partin, A. W.; Walsh, P. C.; Platz, E. A. Concordance rates and modifiable risk factors for lower urinary tract symptoms in twins. *Epidemiology*. 2006. Vol. 17, pp. 419-427.
67. Williams, P. T. Effects of Running Distance and Performance on Incident Benign Prostatic Hyperplasia. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2008. Vol. 40, pp. 1733-1739.
68. Hong, J.; Kwon, S.; Yoon, H.; Lee, H.; Lee, B.; Kim, H. H.; Jeong, E. K.; Park, H. Risk factors for benign prostatic hyperplasia in south Korean men. *Urologia Internationalis*. 2006. Vol. 76, pp. 11-19.
69. Prezioso, D.; Catuogno, C.; Galassi, P.; D'Andrea, G.; Castello, G.; Piritano, D. Life-style in patients with LUTS suggestive of BPH. *European Urology*. 2001. Vol. 40(suppl 1), pp. 9-12.

70. Lagiou, A.; Samoli, E.; Georgila, C.; Minaki, P.; Barbouni, A.; Tzonou, A.; Trichopoulos, D.; Lagiou, P. Occupational physical activity in relation with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *European Journal of Cancer Prevention*. 2008. Vol. 17(4), pp. 336-339.
71. Parsons, J. K.; Kashefi, C. Physical Activity, Benign Prostatic Hyperplasia, and Lower Urinary Tract Symptoms. *European Urology*. 2008. Vol. 53, pp. 1228-1235.
72. Lacey Jr, J. V.; Deng, J.; Dosemeci, M.; Gao, Y.; Mostofi, FK.; Sesterhenn, I. A.; Xie, T.; Hsing, A. W. Prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and physical activity in Shanghai, China. *International Journal of Epidemiology*. 2001. Vol. 30, pp. 341-349.
73. Gass, R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *British Journal of Urology International*. 2002. Vol. 90, pp. 649-654.
74. Platz, E. A.; Rimm, E. B.; Kawachi, I.; Graham, A. C.; Stampfer, M. J.; Willett, W. C.; Giovannucci, E. Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Risk of Benign Prostatic Hyperplasia. *American Journal of Epidemiology*. 1999. Vol. 149, pp. 106-115.
75. Crispo, A.; Talamini, R.; Gallus, S.; Negri, E.; Gallo, A.; Bosetti, C.; Vecchia, C.; Maso, L.; Montella, M.; Alcohol and the risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004. Vol. 64, pp. 717-722.
76. Zhuang, T. N.; Ly, L. P.; Cumming, R. G.; Handelsman, D. J. Growth and Development during Early Manhood as Determinants of Prostate Size in Later Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005. Vol. 90(11), pp. 6055-6063.
77. Lehrer, S.; Diamond, E. J.; Stone, N. N.; Droller, M. J.; Stock, R. G. Serum Triiodothyronine is increased in men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*. 2002. Vol. 168, pp. 2431-2433.

-
78. Fritschi, L.; Glass, D. C.; Tabrizi, J. S.; Leavy, J. E.; Ambrosini, G. L. Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a case-control study in Western Australia. *Occupational and Environmental Medicine*. 2007. Vol. 64, pp. 60-65.
79. Eeden, S. K.; Sarma, A. V.; Rutledge, B. N.; Cleary, P. A.; Kusek, J. W.; Nyberg, L. M.; McVary, K. T.; Wessells, H. Effect of Intensive Glycemic Control and Diabetes Complications on Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32, pp. 664-670.
80. Mills, I. W.; Crossland, A.; Patel, A.; Ramonas, H. Atorvastatin Treatment for Men with Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Enlargement. *European Urology*. 2007. Vol. 52, pp. 503-509.
81. Sauver, J. L. St.; Jacobson, D. J.; McGree, M. E.; Lieber, M. M.; Jacobsen, S. J. Protective Association between Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Measures of Benign Prostatic Hyperplasia. *American Journal of Epidemiology*. 2006. Vol. 164, pp. 760-768.
82. Kyprianou, N.; Tu, H.; Jacobs, S. C. Apoptotic Versus Proliferative Activities in Human Benign Prostatic Hyperplasia. *Human Pathology*. 1996. Vol. 27, pp. 668-675.
83. Claus, S.; Berges, R.; Senge, T.; Shulze, H. Cell kinetic in epithelium and stroma of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*. 1997. Vol. 158, pp. 217-221.
84. Geramoutsos, I.; Gyftopoulos, K.; Perimenis, P.; Thanou, V.; Liagka, D.; Siambli, D.; Barbali, G. Clinical Correlation of Prostatic Lithiasis with Chronic Pelvic Pain Syndromes in Young Adults. *European Urology*. 2004. Vol. 45, pp. 333-338.
85. Carlo, E. D.; Magnasco, S.; D'Antuono, T.; Tenaglia, R.; Sorrentino, C. The Prostate-Associated Lymphoid Tissue (PALT) Is Linked to the Expression of Homing Chemokines CXCL3 and CCL21. *The Prostate*. 2007. Vol. 67, pp. 1070-1080.

86. Steiner, G.; Gessler, A.; Kramer, G.; Schollhammer, A.; Forster, O.; Marberger, M. Phenotype and function of peripheral and prostatic lymphocytes in patients with benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology*. 1994. Vol. 151, pp. 480-484.
87. Sarma, A. V.; Parsons, J. K.; McVary, K.; Wei, J. T. Diabetes and Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms - What do We Know? *The Journal Of Urology*. 2009. Vol. 192, pp. S32-S37.
88. Kramer, G.; Mitteregger, D.; Marberger, M. Is Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) an Immune Inflammatory Disease? *European Urology*. 2007. Vol. 51, pp. 1202-1216.
89. Descazeaud, A.; Rubin, M. A.; Hofer, M.; Setlur, S.; Nikolaief, N.; Vacherot, F.; Soyeux, P.; Kheuang, L.; Abbou, C. C.; Allory, Y.; Taille, A. BPH gene expression profile associated to prostate gland volume. *Diagnostic Molecular Pathology*. 2008. Vol. 17(4), pp. 207-213.
90. Aoki, Y.; Arai, Y.; Maeda, H.; Okubo, K.; Shinohara, K. Racial Differences in Cellular Composition of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Prostate*. 2001. Vol. 49, pp. 243-250.
91. Kaplan, S. A.; Reis, R. B.; Staimen, V. B.; Te, A. E. Is the ratio of transition zone to total prostate volume higher in African-American men than in their Caucasian or Hispanic counterparts? *British Journal of Urology*. 1998. Vol. 82, pp. 804-807.
92. Parsons, J. K.; Sarma, A. V.; McVary, K.; Wei, J. T. Obesity and Benign Prostatic Hyperplasia: Clinical Connections, Emerging Etiological Paradigms and Future Directions. *The Journal of Urology*. 2009. Vol. 182, pp. S27-S31.
93. Stamatiou, K.; Lardas, M.; Kostakos, E.; Koutsonasios, V.; Michail, E. The Impact of Diabetes Type 2 in Pathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia: A Review. *Advances in Urology*. 2009. p. 3.

-
94. Berger, A. P.; Deibl, M.; Halpern, E. J.; Lechleitner, M.; Bektic, J.; Horninger, W.; Fritsche, G.; Steiner, H.; Pelzer, A.; Bartsch, G.; Frauscher, F. Vascular damage induced by type 2 diabetes mellitus as a risk factor for benign prostatic hyperplasia. *Diabetologia*. 2005. Vol. 48, pp. 784-789.
95. Vikram, A.; Jena, G.; Ramarao, P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: The connection. *European Journal of Pharmacology*. 2010. Vol. 641, pp. 75-81.
96. Vikram, A.; Jena, G. B.; Ramarao, P. Increased Cell Proliferation and Contractility of Prostate in Insulin Resistant Rats: Linking Hyperinsulinemia With Benign Prostate Hyperplasia. *The Prostate*. 2010. Vol. 70, pp. 79-89.
97. Neuhouser, M. L.; Schenk, J.; Song, Y. J.; Tangen, C. M.; Goodman, P. J.; Pollak, M.; Penson, D. F.; Thompson, I. M.; Kristal, A. R. Insulin-Like Growth Factor-I, Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 and Risk of Benign Prostate Hyperplasia in the Prostate Cancer Prevention Trial. *The Prostate*. 2008. Vol. 68, pp. 1477-1486.
98. Ploumidou, K.; Kyroudi-Voulgari, A.; Perea, D.; Anastasiou, I.; Mitropoulos, D. Effect of a Hypercholesterolemic Diet on Serum Lipid Profile, Plasma Sex Steroid Levels, and Prostate Structure in Rats. *Urology*. 2010. Vol. 76, pp. 1517.e1-1517.e5.
99. Nandeesh, H. Benign prostatic hyperplasia: dietary and metabolic risk factors. *International Urology and Nephrology*. 2008. Vol. 40, pp. 649-656.
100. Berger, A. P.; Kofler, K.; Bektic, J.; Rogatsch, H.; Steiner, H.; Bartsch, G.; Klocker, H. Increased Growth Factor Production in a Human Prostatic Stromal Cell Culture Model Caused by Hypoxia. *The Prostate*. 2003. Vol. 57, pp. 57-65.
101. Tymchuk, C. N.; Tessler, S. B.; Aronson, W. J.; Barnard, R. J. Effects of Diet and Exercise on Insulin, Sex Hormone-Binding Globulin and Prostate-Specific Antigen. *Nutrition and Cancer*. 1998. Vol. 31(2), pp. 127-131.

102. Barnard, R. J.; Kobayashi, N.; Aronson, W. J. Effect of diet and exercise intervention on the growth of prostate epithelial cells. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2008. Vol. 11, pp. 362-366.

103. Parsons, J. K.; Im, R. Alcohol Consumption is Associated With a Decreased Risk of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Journal of Urology*. 2009. Vol. 182, pp. 1463-1468.

104. Parsons, J.K. Modifiable Risk Factors for Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: New Approaches to Old Problems. *The Journal of Urology*. 2007. Vol. 178, pp. 395-401.