



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE DE REVUE

Troubles vésicosphinctériens et syndrome métabolique

Metabolic syndrome and urinary disorders

G. Amarenco^{a,*}, A. Serikoff^b, E. Chartier-Kastler^c,
P. Grise^d, B. Fatton^e, F. Bruyère^f, F. Haab^g

^a GREEN Groupe de recherche clinique en neuro-urologie, GRC UPMC, université Pierre-et-Marie-Curie, service de neuro-urologie, hôpital Tenon, AP–HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^b Astellas pharma, 92286 Levallois-Perret, France

^c Service d'urologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP–HP, 75651 Paris, France

^d Service d'urologie, CHU de Rouen, 76031 Rouen, France

^e Service de gynécologie, CHU de Nîmes, 30029 Nîmes, France

^f Service d'urologie, CHU de Tours, 37044 Tours, France

^g Service d'urologie, hôpital Tenon, AP–HP, 75020 Paris, France

Reçu le 4 novembre 2011 ; accepté le 16 décembre 2011

MOTS CLÉS

Syndrome métabolique ;
Obésité ;
Diabète ;
Hyperactivité vésicale

Résumé

But. – Le but de cet article est de faire le point et de discuter les interrelations entre syndrome métabolique (SM) et troubles sphinctériens, tout particulièrement le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale.

Méthodes. – Une analyse Pubmed/Medline sans limite temporelle ni de langue a été effectuée sur les mots clés « syndrome métabolique » et « vessie » (ou « troubles urinaires » ou « incontinence »). Tous les articles (revue ou recherche) ont été retenus, soit 119 articles.

Résultat. – Le SM est défini par la présence d'au moins trois des cinq critères suivants : 1) tour de taille supérieur à 102 cm ; 2) pression artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg, ou pression diastolique de plus de 85 mmHg, ou hypertension artérielle traitée ; 3) taux de HDL cholestérol inférieur à 40 mg/dL ou hyperlipidémie traitée ; 4) diabète de type 2 ou utilisation d'antidiabétique oraux ; 5) taux de triglycérides de plus de 150 mg/dL. Il existe épidémiologiquement une corrélation forte entre le SM et l'hyperactivité vésicale. Les mécanismes physiopathologiques pour expliciter cette hyperactivité (plutôt qu'un syndrome dysurie-retention) sont nombreux mais au premier rang figure l'hyperglycémie dont le rôle délétère sur les neurones parasymphatiques pelviens est bien connu. Un lien et/ou un chevauchement syndromique entre SM et altération du système nerveux autonome peut parfois être évoqué comme facteur physiopathologique et/ou étiopathogénique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gerard.amarenco@tnn.aphp.fr (G. Amarenco).

KEYWORDS

Metabolic syndrome;
Obesity;
Diabetes;
Overactive bladder

Conclusion. – Les liens entre SM et troubles urinaires sont fréquents et des facteurs physiopathologiques communs, notamment végétatifs, peuvent être évoqués.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Objective. – The goal of this article is to review and discuss the various and numerous links between metabolic syndrome (MetS) and bladder, specially overactive bladder syndrome.

Methods. – Pubmed/Medline analysis, without date or language limits, was conducted using the following keywords: “metabolic syndrome” and “bladder (or “incontinence” or “overactive bladder”). All types of papers were analysed (117).

Results. – MetS is defined as the presence of three or more of the following five characteristics: 1) waist circumference greater than 102 cm; 2) systolic blood pressure 130 mmHg or greater or diastolic blood pressure 85 mmHg or greater, or antihypertensive medication use; 3) HDL cholesterol less than 40 mg/dL or lipid medication use; 4) self-reported type 2 diabetes or increased blood sugar or diabetes medication use; 5) triglycerides greater than 150 mg/dL. In regard of epidemiology, there is a strong correlation between MetS and overactive bladder. Pathophysiological mechanisms to explain the relationship of storage symptoms rather than voiding phase symptoms with MetS include the influence of sustained hyperglycemia on the viability of parasympathetic neurons in the pelvic ganglion. A link or overlaps between MetS and alteration of autonomic nervous system can be hypothesized.

Conclusion. – Links between MetS and urinary disorders are frequent and common pathophysiological factors can be frequently observed, particularly autonomic nervous system alterations.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Une très ancienne dichotomie a longtemps été de règle dans la classification physiopathologique et étiopathogénique des troubles vésicosphinctériens. La trop simpliste distinction entre troubles organiques et troubles fonctionnels a en effet longtemps prévalué, permettant de manière réductrice d’opposer les lésions d’organe, vésicales (tumeurs, « inflammations », infections) ou urétrales (sténoses, compressions extrinsèques des prolapsus ou des hypertrophies prostatiques) et les troubles fonctionnels où le bilan de l’organe (qu’il soit purement urologique ou neurologique) s’avérait négatif.

Les lésions d’organe étaient facilement rattachées à une pathologie spécifique (carcinome de vessie, cystite interstitielle, tuberculose vésicale, cystite radique, adénome prostatique, sténose de l’urètre...), les anomalies fonctionnelles entrant dans un cadre plus flou ou le caractère « organique » du dysfonctionnement pouvait paraître soit plutôt évident (maladie du col de l’homme, hyperactivité vésicale (HAV) sur hyperactivité du détrusor idiopathique), soit plus sujet à caution (dyssynergie « fonctionnelle » de la femme, HAV sans anomalie urodynamique, troubles isolés du besoin...) avec un glissement parfois (trop) facile vers une pathologie psychogène voire psychiatrique... supposée.

Mais ce concept certes commode mais par trop réducteur est désormais dépassé. En effet, un meilleur démembrement des mécanismes physiopathologiques permet désormais de considérer que le « trouble fonctionnel » peut en réalité procéder d’une réelle pathologie secondaire à une dysrégulation des systèmes de contrôle qu’ils soient de l’ordre neurobiochimique à l’étage purement vésical (urothélium), ou qu’ils relèvent d’un trouble de l’intégration du signal à l’échelon périphérique ou central. Mais ces troubles

fonctionnels (c’est-à-dire évoluant en dehors de toute lésion macroscopique ou microscopique élémentaire), peuvent aussi relever d’une anomalie (au sens littéral du terme c’est-à-dire d’une déviation par rapport à la normale et non d’un état pathologique) de la régulation végétative de la vessie et des sphincters par le système nerveux autonome.

Cette dysrégulation végétative peut d’ailleurs ne pas être la cause directe du trouble considéré (dysurie, HAV...), mais être le facteur permettant l’expression des symptômes d’une condition pathologique spécifique. C’est ainsi que les symptômes de l’hypertrophie bénigne prostatique (HBP) semblent plus fréquents et plus significatifs en cas de dysrégulation végétative a minima, non symptomatique, non organisée en dysautonomie spécifique (MSA, neuropathie périphérique, dysrégulation cardiovasculaire...). Ce « terrain » de dysautonomie « larvée » permet l’expression clinique de l’HBP qui ailleurs n’aurait pas de traduction symptomatique.

Ce terrain « végétatif » n’est d’ailleurs pas loin de ces anciens terrains « dystoniques » dans lesquels on observait avec grande fréquence des manifestations (pollakiurie, urgences, dysurie) facilement attribuées alors non pas à la sphère vésicale et à ses mécanismes neurologiques de contrôle, mais bien à des tracas plutôt mystérieux, ou âme et perversion, sottise et névrose, psychose et simulation, s’entremêlaient.

Matériels et méthodes

Une analyse Pubmed/Medline, sans limite temporelle ni de langue, a été effectuée sur les mots clés *metabolic syndrome* et *bladder* (ou *urinary disorders* ou *incontinence*). Tous les articles (revue ou recherche) ont été retenus soit 119 articles.

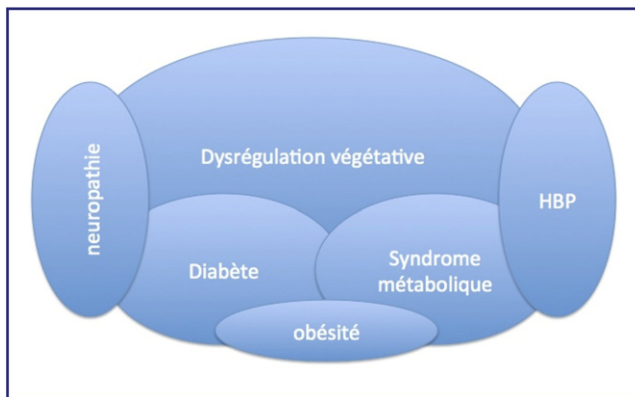


Figure 1. Le socle commun «végétatif» des différentes causes de l'hyperactivité vésicale.

Une analyse exhaustive de chacun des articles a permis de faire le point sur les facteurs déterminants et les liens ou interrelations pouvant être rapportés entre syndrome métabolique (SM) et troubles vésicosphinctériens.

Résultats

Cent dix-neuf articles de revue ou de recherche ont été analysés.

Nombre de ces articles concerne SM, obésité, diabète et HAV.

L'analyse systématique des facteurs et co-facteurs étiopathogéniques a conduit à individualiser nombre d'associations syndromiques comme le côlon irritable, la fibromyalgie, certains syndromes douloureux tels le syndrome douloureux pelvien chronique-syndrome de la vessie douloureuse-cystite interstitielle ou encore la vulvodynie. Dans toutes ces entités, un substratum commun émerge avec sans nul doute une dysrégulation au moins à minima du système nerveux autonome et bien probablement un socle commun constitué par le SM dont les signes cardinaux [1] semblent être retrouvés avec une plus grande fréquence au cours de ces pathologies par ailleurs souvent associées à une obésité [1] (Fig. 1). La présence fréquente de SM au cours de nombreux troubles vésicosphinctériens posent d'ailleurs d'autres questions que le simple démembrement physiopathologique puisqu'un trouble urinaire peut alors constituer un marqueur spécifique, voire un symptôme révélateur d'une pathologie générale plus dommageable en termes de facteur de risque, par exemple cardiovasculaire avec alors de tout autres enjeux en termes de risques vitaux (et de prévention).

Obésité, syndrome métabolique et troubles vésicosphinctériens

Si de multiples études ont bien démontré l'association nette entre troubles du bas appareil urinaire et diverses conditions pathologiques comme les maladies cardiaques et le diabète [1–6], peu de travaux ont été consacrés au SM et à l'obésité [7–12]. Pour autant, dans les rares études qui commencent à être publiées, on retrouve une forte prévalence de l'obésité associée à de nombreux troubles vésicosphinctériens, tels

que l'hypertrophie bénigne prostatique, l'incontinence et l'HAV chez la femme.

La définition [1] du SM repose sur l'existence d'au moins trois critères parmi les cinq conditions suivantes :

- circonférence à la ceinture de plus de 102 cm ;
- pression artérielle systolique de plus de 130 mmHg ou diastolique de plus de 85 mmHg ou utilisation de traitement anti-hypertensif ;
- HDL cholestérol de moins de 40 mg/dL ou utilisation d'un traitement hypolipémiant ;
- diabète de type 2, ou hyperglycémie ou prise d'un traitement antidiabétique ;
- taux de triglycéride de plus de 150 mg/dL.

Une définition plus stricte tenant compte des spécificités de sexe et d'origine géographique peut aussi être retenue [2].

Chez les hommes, jusqu'à un seuil donné (circonférence à la ceinture de 100 cm, circonférence aux hanches de 115 cm, BMI 27,5 kg/m²), il existe une relation inversement proportionnelle entre l'adiposité et la prévalence de l'HAV [2]. Au-delà de ce seuil, la prévalence de l'HAV augmente avec celle de l'obésité. À l'inverse chez la femme, il n'y a pas de seuil avec une relation immédiatement linéaire et directe entre obésité et HAV [2]. La réversibilité est observée avec diminution du taux lors de la perte pondérale [3].

Les mécanismes qui sous-tendent l'association de l'obésité et des troubles vésicosphinctériens sont divers mais interviennent essentiellement des facteurs endocriniens et des facteurs mécaniques [13]. L'augmentation de la pression intra-abdominale générée par l'obésité, induit une hyperpression intravésicale et partant des difficultés résistives au niveau du plancher périnéal tout particulièrement au niveau des structures sphinctériennes. Certains auteurs évoquent la possibilité d'une stimulation de la partie initiale de l'urètre par des urines en raison de cette hyperpression, stimulation sensorielle conduisant à un syndrome clinique d'HAV. D'autres suggèrent que cette élévation des pressions intravésicales induit aussi une stimulation des afférences sensitives conduisant à ces mêmes symptômes d'urgenterie et de pollakiurie [13].

Un mécanisme neuroendocrinien [14] peut aussi constituer le lien entre symptômes urinaires et obésité. Les tissus adipeux secrètent en effet de la leptine dont on connaît l'action sur le système nerveux autonome et tout particulièrement sur l'activité noradrénergique sympathique. Les modèles animaux ont bien démontré le rôle de l'hyperactivité sympathique (comme chez le rat hypertendu) dans la genèse de l'HAV. C'est dire qu'un excès d'adiposité tissulaire peut favoriser la production de leptine et déterminer ainsi un syndrome clinique d'HAV. Un lien indirect est donc indéniable entre dysrégulation végétative par altération neuro-hormonale, obésité et HAV.

Un autre mécanisme liant obésité et HAV, est le relargage systémique de cytokines pro-inflammatoires en raison de l'excès de graisse pelvienne, cytokines dont l'action irritative sur la muqueuse vésicale, conduit là encore à l'expression de manifestations de type HAV. Par ailleurs, un mécanisme humoral a été évoqué chez la femme, à savoir la possible responsabilité de la transformation d'androgènes en oestrogènes par le tissu adipeux dans la détermination d'une HAV [15].

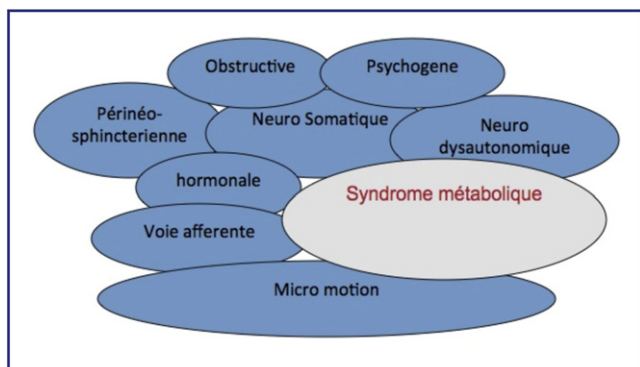


Figure 2. Les mécanismes physiopathologiques de l'hyperactivité vésicale.

Des mécanismes plus indirects président aussi à la genèse de l'HAV au cours de l'obésité. Cette dernière est en effet très significativement associée à un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire. Expérimentalement, l'ischémie de la paroi vésicale se traduisant par une expression clinique d'HAV [16], il n'est donc pas étonnant de postuler qu'un tel mécanisme physiopathologique puisse ainsi être parfois incriminé dans ce syndrome.

Syndrome métabolique et troubles urinaires

L'HAV est un syndrome fréquent, d'étiopathogénies variées parmi lesquelles figure désormais le SM (Fig. 2). Il est évident que ce facteur physiopathologique, ne résume pas les causes (multiples) du désordre vésicosphinctérien comme par exemple au cours du diabète ou de nombreux facteurs peuvent être incriminés. Des données récentes ont montré une altération neurogène et myogène avec augmentation de l'expression des récepteurs post-synaptiques M2 M3 P2X1, diminution de Bcl2 et apoptose des cellules du stroma vésical [17].

Si les causes de l'HAV ne se résument pas, loin s'en faut au SM, l'HAV ne résume pas, notamment chez l'homme, l'expression des troubles vésicosphinctériens associés au SM puisque des anomalies à type de dysurie ont pu être identifiées sur de larges cohortes de patients souffrant de SM [18].

Des symptômes/syndromes fréquemment associés/liés au SM, sont aussi souvent observés au cours des troubles urinaires (troubles de l'érection) ou comme facteurs de risque (consommation d'alcool, tabac) [18–20] et bien sûr chez l'homme, hypertrophie prostatique [8,9]. Le rôle majeur de l'hyperglycémie a souvent été souligné, en raison de son effet délétère sur la viabilité des neurones parasymphatiques des ganglions pelviens conduisant à une apoptose [21]. La rupture de la balance végétative au profit du système sympathique induit une hypoactivité détrusorienne pouvant être responsable de troubles de la vidange avec dysurie voire rétention.

L'hyperglycémie est accompagnée d'une augmentation de l'insulinémie, avec augmentation de l'*insuline-like growth factor* dont on sait qu'il est un puissant agent mitogène prostatique pouvant ainsi aboutir à une augmentation de taille de la prostate [22].

Une autre hypothèse est l'apparition d'une athérosclérose pelvienne avec ischémie progressive de la paroi vésicale mais aussi de la prostate, le tout déterminant, voire majorant les troubles vésicosphinctériens [23]. À noter que chez les obèses avec SM, la voie de régulation du GMPC-oxyde nitrique est défaillante, expliquant que les essais de traitement des troubles urinaires dans cette population par les IPDE5 soit infructueux [24].

Il est aussi bien évident que l'association fréquente de diabète au couple obésité-SM, par la neuropathie qu'il peut induire, peut aussi impacter la présence des troubles vésicosphinctériens.

Indépendamment du risque athérogène, l'hypercholestérolémie peut aussi être incriminée comme facteur (ou co-facteur) étiopathogénique comme le démontre son rôle dans la croissance prostatique [25].

Les mécanismes qui président ainsi aux troubles vésicosphinctériens et, notamment au syndrome clinique d'HAV au cours du SM sont ainsi nombreux et sont résumés sur la Fig. 3.

Diabète, syndrome métabolique et troubles urinaires

Le diabète par lui même est très souvent associé/impliqué dans l'HBP [26]. Les diabétiques ont statistiquement un volume prostatique plus important et une croissance plus rapide de la glande par rapport à une population non diabétique même si des données contradictoires existent [27]. La prévalence de l'HV et celle des fuites par urgences sont corrélées au diabète de type 2. Liu a ainsi rapporté un taux respectivement multiplié par 2,4 et 4,2 lorsque le diabète est installé depuis plus de dix ans et que l'âge est supérieur à 50 ans [28].

De nombreux facteurs physiopathologiques peuvent être incriminés dans la relation diabète-HBP. L'insulinorésistance, l'hyperinsulinémie et l'hyperglycémie vont induire une cascade d'évènements aboutissant à l'HBP et à l'expression clinique des troubles urinaires. L'hyperinsulinémie est responsable d'une hyperactivité sympathique, conduisant elle-même à une augmentation du tonus musculaire lisse prostatique [29]. L'hyperglycémie a aussi probablement un rôle direct en augmentant le calcium intracystoplasmique dans les muscles lisses et le tissu neural, déterminant ainsi une activation du système nerveux sympathique. Par sa similarité structurale avec l'*insuline Growth factor* (IGF), l'insuline peut intervenir directement sur les récepteurs des cellules prostatiques à l'IGF aboutissant à une hyperplasie glandulaire. L'insulinémie peut aussi intervenir dans la transcription génique des cellules prostatiques en androgènes et oestrogènes, soit directement, soit par le biais d'une altération du métabolisme hormonal en raison de l'obésité associée [28]. L'intolérance au glucose, part importante du SM, est associée à une inflammation systémique et à une perturbation du stress oxydatif, le tout stimulant la fabrication de facteurs prostatiques de croissance et une diminution de l'apoptose cellulaire au niveau prostatique [28–30].

Au-delà des relations diabète-HBP, les facteurs neurogéniques sont aussi au premier plan pour expliquer le dysfonctionnement urinaire observé au cours du diabète et du SM. L'altération du métabolisme du glucose,

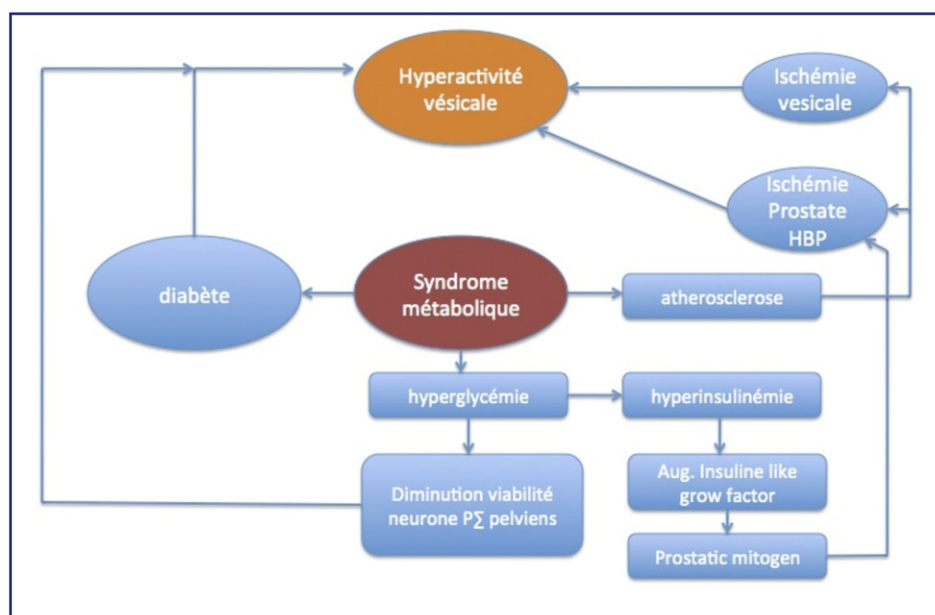


Figure 3. Les mécanismes de l'hyperactivité vésicale au cours du syndrome métabolique.

l'ischémie, l'hyperproduction de radicaux libres super-oxydés, l'altération du transport axonal, sont autant de facteurs causaux. Les altérations métaboliques de la cellule de Schwann aboutissent à une démyélinisation segmentaire et partant à une altération de la conduction nerveuse y compris sur les voies végétatives. La production réduite et le transport altéré du *nerve growth factor* (NGF) est un important facteur de neuropathie, élément fondamental de la « cystopathie » diabétique. L'altération même de la musculature lisse détrusorienne s'explique par l'augmentation de la densité en récepteurs muscariniques et de l'activité des courants calciques. La modification des mécanismes neuro-humoraux de contrôle au niveau de l'urothélium est désormais souligné chez le diabétique depuis la compréhension du rôle majeur de cet urothélium dans la modulation et la transcription du signal sensitif vésical et dans le contrôle de la motricité lisse. L'augmentation du relargage local de prostaglandines dont on connaît le rôle dans la sensibilisation des neurones sensitifs, est un des nombreux mécanismes d'action incriminés [31–33].

Système nerveux autonome : un lien commun ?

L'atteinte directe du système nerveux autonome (SNA) par un processus causal clairement identifié comme par exemple le diabète, ne peut que déterminer, même a minima, une altération du fonctionnement vésicosphinctérien, quand on connaît le rôle de ce complexe nerveux dans la régulation de l'appareil urinaire. Suivant la prépondérance de l'atteinte, sympathique ou parasympathique, l'expression en sera soit des troubles de la vidange (dysurie, rétention plus ou moins complète d'urines), soit une HAV (urgenterie, fuites sur urgence, pollakiurie).

Mais parfois, cette atteinte du SNA est plus frustrée et surtout ne s'organise pas dans le cadre d'une pathologie identifiée dont on connaît la cible autonome potentielle (diabète, amylose, certaines neuropathies périphériques,

maladie de Parkinson, Multi System Atrophy). Le trouble urinaire se retrouve isolé (HAV, dysurie) sans que l'on puisse le relier ex abrupto à une dysautonomie individualisée (neuropathie diabétique, MSA,...). La confirmation d'un dérèglement végétatif responsable du trouble urinaire considéré est certes clinique (élimination d'une pathologie urologique, mécanique, ou neurologique responsable du trouble), mais repose avant tout sur les examens complémentaires (tests végétatifs, tests cardiovasculaires de la fonction autonome) permettant d'évoquer le diagnostic de « dysautonomie vésicale primaire » [34,35].

Cette atteinte végétative a minima peut suffire en elle-même pour déterminer le symptôme (urgenteries, incontinence, dysurie, rétention), mais peut aussi constituer un socle permettant l'expression symptomatique d'une pathologie larvée et/ou quiescente. Cela a pu être démontré au cours de l'HBP [36,37] et amènera probablement à modifier les schémas thérapeutiques actuels de cette pathologie [38]. Il est bien probable que ce phénomène de potentiation puisse s'appliquer à d'autres pathologies.

Ce dysfonctionnement végétatif peut par ailleurs constituer un socle commun à nombre de conditions pathologiques (SM, obésité, diabète) pouvant ainsi expliquer le vrai continuum observé au cours de ces lésions.

Conclusion

Des liens syndromiques forts lient des conditions pathologiques longtemps considérées comme épiphénomènes au cours des troubles vésicosphinctériens. Ainsi, le SM et obésité peuvent constituer un continuum physiopathologique avec des pathologies plus classiquement pourvoyeuses de signes du bas appareil urinaire comme le diabète ou l'hypertrophie bénigne prostatique. Le SM n'est d'ailleurs pas qu'un co-facteur, puisqu'il peut être directement responsable de troubles sphinctériens tels une HAV ou encore une dysurie.

Tous ces syndromes (obésité, SM), toutes ces conditions pathologiques (hypertrophie bénigne de la prostate, diabète) ont par ailleurs bien probablement et au moins en partie, un socle physiopathologique commun qu'est un dysfonctionnement du système nerveux autonome. Cette dysrégulation végétative peut d'ailleurs n'exister qu'en elle-même et ne s'exprimer que par un trouble urinaire isolé (dysurie, HAV) dans le cadre d'une « dysautonomie vésicale primaire » dont les travaux futurs devront vérifier si elle n'est pas en réalité un marqueur qui précède soit une dysautonomie plus classiquement organisée (syndrome extrapyramidal, neuropathie périphérique), soit un tableau plus protéiforme (SM).

Cette anomalie qu'est le SM constitue d'ailleurs un facteur de risque général non négligeable qu'il importe probablement désormais de dépister au cours de tout syndrome urinaire « naïf » sans cause apparente, compte tenu des enjeux potentiels en termes de risque général.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
- [2] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
- [3] Link C, Steers W, Kusek J, McKinlay J. The association of adiposity and overactive bladder appears to differ by gender: results from the Boston area community health survey. *J Urol* 2011;185:955–63.
- [4] Suback LL, Wing R, West DS, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009;360:481–90.
- [5] Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H, et al. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000;163:1725–9.
- [6] Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, et al. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Int J Obes (Lond)* 2005;29:310–6.
- [7] Giovannucci E, Rimm EB, Chute CG, et al. Obesity and benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 1994;140:989–1002.
- [8] Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, et al. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1:157–62.
- [9] Parsons JK, Carter HB, Partin AW, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2562–8.
- [10] Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, et al. Associations of obesity with lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2004;159:390–7.
- [11] Burke JP, Rhodes T, Jacobson DJ, et al. Association of anthropometric measures with the presence and progression of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2006;164:41–6.
- [12] Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, et al. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol* 2001;54:935–44.
- [13] Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, et al. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int* 2003;92:69–77.
- [14] Shen J, Tanida M, Nijijima A, et al. In vivo effects of leptin on autonomic nerve activity and lipolysis in rats. *Neurosci Lett* 2007;416:193–7.
- [15] Robinson D, Cardozo L. Overactive bladder in the female patient: the role of estrogens. *Curr Urol Rep* 2002;3:452–47.
- [16] Azadzi KM, Tarcan T, Kozlowski R, et al. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J Urol* 1999;162:1768–78.
- [17] Lee WC, Chuang YC, Chiang PH, Chien CT, Yu HJ, Wu CC. Pathophysiological studies of overactive bladder and bladder motor dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *J Urol* 2011;186:318–25.
- [18] Kempler P, Amarenco G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, et al. Gastrointestinal autonomic neuropathy, erectile-, bladder- and sudomotor dysfunction in patients with diabetes mellitus: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011, doi:10.1002/dmrr.1223 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21748841.
- [19] Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2005;47:824–37.
- [20] Rohrmann S, Crespo CJ, Weber JR, et al. 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. *BJU Int* 2005;96:77–82.
- [21] Celtek S, Rodrigo J, Lobos E, et al. Selective nitroergic neurodegeneration in diabetes mellitus a nitric oxide-dependent phenomenon. *Br J Pharmacol* 1999;128:1804–12.
- [22] Kasturi S, Russell S, McVary KT. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 2006;7:288–92.
- [23] Shenfeld OZ, Meir KS, Yutkin V, et al. Do atherosclerosis and chronic bladder ischemia really play a role in detrusor dysfunction of old age? *Urology* 2005;65:181–4.
- [24] McVary KT, Monnig W, Camps Jr JL, et al. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized double-blind trial. *J Urol* 2007;177:1071–7.
- [25] Pelton K, Di Vizio D, Insabato L, Schaffner CP, Freeman MR, Solomon KR. Ezetimibe reduces enlarged prostate in an animal model of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2010;184:1555–9.
- [26] Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39:151–8.
- [27] Burke JP, Jacobson DJ, McGree M, et al. Diabetes and benign prostatic hyperplasia progression in Olmsted County, Minnesota. *Urology* 2006;67:22–5.
- [28] Liu RT, Chung MS, Lee WC, Chang SW, Huang ST, Yang KD, Chancellor MB, Chuang YC. Prevalence of overactive bladder

- and associated risk factors in 1359 patients with type 2 diabetes. *Urology* 2011;78:1040–5.
- [29] Rohrmann S, Platz EA, Giovannucci E. Lifestyle and benign prostatic hyperplasia in older men: what do we know? *J Men's Health Gender* 2005;2:230–9.
- [30] Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 2007;51:1202–16.
- [31] Waring JV, Wendt IR. Effects of streptozotocin-induced diabetes mellitus on intracellular calcium and contraction of longitudinal smooth muscle from rat urinary bladder. *J Urol* 2000;63:323–30.
- [32] Pitre DA, Ma T, Wallace LJ, Bauer JA. Time-dependent urinary bladder remodeling in the streptozotocin-induced diabetic rat model. *Acta Diabetol* 2002;39:23–7.
- [33] Yoshimura N, Chancellor MB, Andersson KE, et al. Recent advances in understanding the biology of DM-associated bladder complications and novel therapy. *BJU Int* 2005;95:733–8.
- [34] Hubeaux K, Deffieux X, Raibaut P, Le Breton F, Jousse M, Amarenco G. Evidence for autonomic nervous system dysfunction in females with idiopathic overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2011;30:1467–72.
- [35] Amarenco G, Raibaut P, Ismael SS, Rene-Corail P, Haab F. Evidence of occult dysautonomia in Fowler's syndrome: alteration of cardiovascular autonomic function tests in female patients presenting with urinary retention. *BJU Int* 2006;97:288–91.
- [36] Ullrich P, Lutgendorf S, Kreder K. Physiologic reactivity to a laboratory stress task among men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2007;70:487–91.
- [37] McVary K, Rademaker A, Lloyd G, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174:1327–33.
- [38] Descazeaud A. Comité des troubles mictionnels de l'homme de L'Association française d'urologie. Medical treatment of BPH. *Prog Urol* 2009;19:890–2.