

**Università degli Studi di Roma “La Sapienza”  
Facoltà di Medicina e Chirurgia**



**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE ENDOCRINOLOGICHE  
Curriculum Sc. Endocrinologiche, Metaboliche e Andrologiche  
XXXIII° ciclo**

**Dipartimento di Medicina Sperimentale  
Direttore Chiar.mo Prof. Andrea Lenzi**

**TESI DI DOTTORATO**

**L'UTILIZZO DELLA P.E.M.F. IN PAZIENTI AFFETTI DA  
IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA. EFFETTI SU VOLUME  
GHIANDOLARE E SINTOMATOLOGIA URINARIA IN UNO STUDIO  
PILOTA**

**Tutor: Prof. Daniele Gianfrilli**

**Dottorando: Dr. Valerio Olivieri**

**Anno accademico 2019/2020**

# **Indice**

<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>Materiali e metodi</b>	<b>5</b>
<b>Risultati</b>	<b>9</b>
<b>Discussione</b>	<b>16</b>
<b>Conclusioni</b>	<b>20</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>21</b>

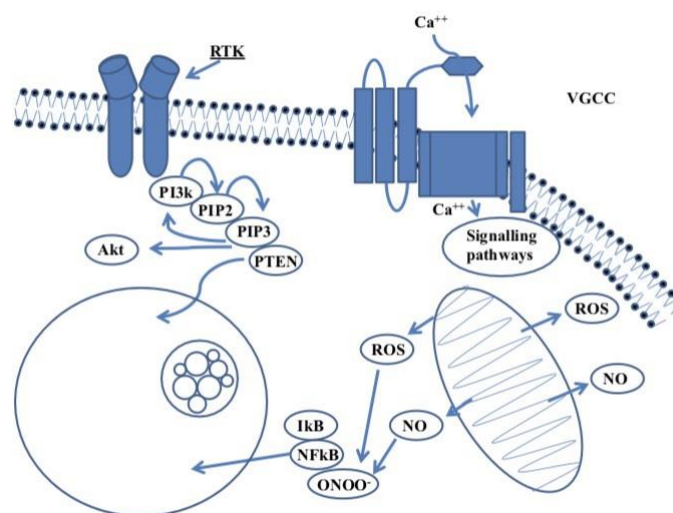
## Introduzione

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una condizione clinica caratterizzata dall'aumento di volume della zona centrale secondario a iperproliferazione tissutale e stromale. Tale crescita determina una compressione meccanica sull'uretra prostatica con importanti ripercussioni sulla dinamica minzionale e sull'alta via escretrice. Il quadro clinico che ne deriva è caratterizzato dalla comparsa di sintomi del basso apparato urinario (LUTS) a loro volta suddivisibili in LUTS della fase di riempimento (pollachiuria, *urgency*, alterazione della sensibilità propriocettiva), di svuotamento (disuria, mitto polifasico, *straining*, *terminal dribble*) e post-minzionali (sensazione di incompleto vuotamento vescicale e *post-micturition dribble*). Seppur in maniera variabile, essi determinano una compromissione della qualità della vita e della sfera sessuale<sup>18,19</sup>. Va inoltre considerato come l'IPB correli in maniera direttamente proporzionale con l'età dei pazienti, associandosi frequentemente a plurime comorbilità sistemiche anch'esse determinanti un peggioramento della qualità di vita (QoL): il picco di incidenza maggiore è stimato tra la settima ed l'ottava decade di vita. Per quanto concerne l'eziopatogenesi, studi clinici suggeriscono un'origine multifattoriale: i meccanismi molecolari e fisiopatologici alla base restano tuttavia poco conosciuti. L'invecchiamento, le cardio-vasculopatie, il diabete mellito e più in generale la sindrome metabolica (MetS) costituiscono i principali fattori di rischio legati a tale condizione<sup>3,14,35</sup>. Data l'elevata rappresentazione prostatica di recettori androgenici (AR), è stata inoltre sottolineata la forte relazione tra la crescita ghiandolare e la concentrazione ematica degli androgeni stessi<sup>16</sup>. È ampiamente documentato infatti come il diidrotestosterone (DHT), forma metabolicamente attiva del testosterone dotata di elevate affinità di legame per gli AR, eserciti un ruolo chiave nel trofismo prostatico: deficit di produzione, biodisponibilità o azione di tale metabolita

condizionerebbero la crescita ghiandolare attraverso un'azione diretta sul microcircolo prostatico. A tal proposito tutti gli stati ipogonadici acquisiti potrebbero rappresentare un ulteriore fattore di rischio per il suo sviluppo. E' stato ipotizzato anche un ruolo degli estrogeni nella genesi dell'IPB derivante dagli effetti positivi osservati nell'utilizzo degli inibitori di assorbimento estrogenico intestinale. Tali studi lasciano dunque intendere come vari fattori compartecipino allo sviluppo dell'IPB sottolineandone l'origine decisamente multifattoriale. L'ipotesi eziopatogenetica maggiormente accreditata tuttavia identifica in una risposta infiammatoria cronica linfocito-mediata la *noxa patogena* alla base dell'iperplasia prostatica<sup>8</sup>. Il danno flogistico vasale agirebbe da *primum movens* fisiopatologico<sup>15,22,25</sup> esitando in una compromissione della portata microcircolatoria con conseguente ipossia tissutale<sup>11,33</sup>: quest'ultima a sua volta indurrebbe la neoangiogenesi e la proliferazione mediante l'attivazione dei geni "*hypoxia inducible*" (HIF). La flogosi cronica inoltre eserciterebbe un'azione bimodale: da un lato inducendo fibrosi come espressione stessa del danno infiammatorio, dall'altro promuovendo ulteriormente l'iperplasia attraverso il rilascio di molecole mitogene (citochine, chemochine) e fattori di crescita<sup>3,41</sup>. Il risultato è un circolo fisiopatologico vizioso "infiammazione - ipossia - infiammazione" in grado di sovvertire la struttura ghiandolare ed indurre la crescita dell'adenoma. Tale ipotesi eziopatogenetica rappresenta il razionale del nostro studio.

La *P.E.M.F. (Pulsed ElectroMagnetic Field therapy)* è una metodica non invasiva che prevede l'utilizzo di onde elettromagnetiche pulsate con lunghezza d'onda compresa tra 1-50 Hz (12). La sua azione a carattere antinfiammatorio e rigenerativo sui tessuti ha garantito un'ampia diffusione in diversi ambiti della medicina<sup>12,13,21</sup> fin dal 1950, anno della sua commercializzazione<sup>30</sup>: guarigione di ferite complesse in ambito chirurgico, consolidamento precoce di fratture in ambito ortopedico, infine un'azione antiedemigena ed antalgica in campo oncologico. E' stata osservata inoltre *in-vitro* ed *in-vivo* una azione

citoreduzione sui tessuti neoplastici esposti a PEMF: tali dati tuttavia restano ad oggi sperimentali. Studi su modello animale ed umano certificano la sicurezza di tale metodica in termini di effetti avversi. Il meccanismo di azione biofisica della PEMF mima il modello elettrochimico delle membrane cellulari (Fig. 1). *In primis* esalta l'affinità di legame tra  $Ca^{++}$  e calmodulina che a sua volta stimola l'enzima ossido nitrico sintetasi (NOS) ed il rilascio di ossido nitrico (NO), potente vasodilatatore periferico<sup>38</sup>: questi mitigherebbe la risposta infiammatoria attraverso il *wash-out* dei cataboliti flogistici. L'azione facilitatoria esercitata sulla guanilato ciclasi (GC) inoltre condizionerebbe la produzione di guanosin-monofosfato ciclico (cGMP) e indirettamente di fattori di crescita. *In secundo* la PEMF si associa ad attivazione di pAKT, proteina coinvolta nei meccanismi cellulari di apoptosi e proliferazione cellulare mediante la via PI3K/Akt/mTOR. Tali meccanismi si traducono a livello molecolare in una stimolazione della neoangiogenesi, del microcircolo e del rimodellamento tissutale: il risultato finale è una riduzione della flogosi e dell'ipossia cui consegue una migliore ossigenazione dei tessuti. In accordo con i meccanismi fisiopatologici dell'IPB suggeriti in letteratura, tali benefici contrasterebbero a livello molecolare la crescita prostatica<sup>44</sup>.



**Figura 1.** Meccanismi molecolari intracellulari indotti dalla PEMF.

Ad oggi sono pochi gli studi presenti in letteratura circa l'impiego della PEMF su tessuto prostatico e sui vantaggi in termini di benessere minzionale<sup>10,17</sup>. In uno studio pilota su modello canino, Leoci et al.<sup>28</sup> hanno evidenziato una riduzione media del volume ghiandolare del 57% nel gruppo esposto a PEMF: l'analisi con ecocolordoppler ha inoltre riportato un crollo delle resistenze vascolari periferiche suggerendo come meccanismi alla base di tale risultato il miglioramento della perfusione d'organo e la riduzione della flogosi. Giannakopoulos et al.<sup>17</sup> hanno notato risultati incoraggianti in termini di riduzione di volume prostatico, residuo post-minzionale (PVR), *International Prostate Symptom Score* (IPSS)<sup>1</sup> ed aumento del flusso medio (qAvg) nel gruppo trattato con PEMF (PAPIMI device, model 600 *Pulse Dynamics Athens, Greece*). Elgohary et al.<sup>10</sup> hanno evidenziato benefici clinici in pazienti affetti da IPB sintomatica trattati con PEMF (PMT-120 Desktop, ElectroMeds, USA) sia in monoterapia che in associazione a fisioterapia.

Alla luce di tali risultati, *outcome* primario del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto di tale metodica sulla riduzione del volume ghiandolare medio (PV) e sul miglioramento dei LUTS in pazienti affetti da IPB. *Outcome* secondario inoltre è stato quello di valutare la preservazione a 4 mesi di eventuali benefici clinici ottenuti.

Ad oggi la terapia dell'IPB prevede il ricorso a strategie farmacologiche<sup>40,43</sup> o chirurgiche: per quanto valide tuttavia esse si associano ad effetti indesiderati, sia sistemici sia sulla sfera sessuale, in grado di condizionare la qualità della vita<sup>4</sup>. Tali opzioni inoltre esercitano un impatto non indifferente in termini di spesa sanitaria<sup>7</sup>. Le suddette considerazioni spingono pertanto ad un crescente interesse per metodiche terapeutiche alternative e non invasive<sup>46</sup>.

Il nostro studio si colloca in tale contesto.

## **Materiali e metodi**

### **Numerosità campionaria, criteri di inclusione ed esclusione**

Nel periodo compreso tra aprile e dicembre 2018 sono stati reclutati 27 pazienti caucasici affetti da IPB sintomatica in uno studio pilota, longitudinale-prospettico e di intervento (protocollo num. 4906 approvato in data 31 gennaio 2018 dal Comitato Scientifico interno del Policlinico Umberto I di Roma). La numerosità campionaria è stata calcolata mediante il modello statistico dell' "*optimal two-stage*" di Simon<sup>42</sup>. Il disegno dello studio ha previsto una visita iniziale di *screening* atta a confermare i criteri di arruolamento. Il criterio di inclusione è stato rappresentato dalla presenza di IPB sintomatica. I criteri di esclusione al contrario prevedevano l'utilizzo di terapia farmacologica prostatica (antagonisti dei recettori alpha-1; inibitori delle 5- $\alpha$  reduttasi; antiandrogeni), terapia con androgeni o cortisonici, pregressa chirurgia della ghiandola (endoscopica o *open*), valori anomali di PSA<sub>t</sub> (PSA<sub>t</sub> >10 ng/ml)<sup>26,39</sup>, malformazioni urogenitali, sindromi genetiche, neoplasia prostatica pregressa<sup>34</sup> o in atto, autoimmunopatie, *pace-maker* cardiaco o dispositivi cardiaci impiantabili (ICD) in considerazione del rischio di interferenza elettromagnetica col dispositivo<sup>20</sup>.

### **Disegno dello studio**

Nella prima fase dello studio sono stati arruolati 9 pazienti affetti da IPB sintomatica. A ciascuno di essi è stato fornito un consenso informato all'arruolamento atto ad illustrare le finalità dello studio, i tempi e le sue caratteristiche. Durante la prima visita (V<sub>0</sub>) ogni paziente è stato sottoposto a colloquio anamnestico ed esame obiettivo generale. Sono stati inoltre forniti e compilati questionari clinici validati atti a valutare il quadro minzionale e sessuale

del paziente. Per la quantificazione dei disturbi minzionali è adoperato l' *International Prostate Symptom Score (IPSS)*, questionario composto di 7 domande per un punteggio complessivo compreso tra 0 e 35 (0-7 lieve; 8-19 moderato; 20-35 severo) raccomandato dalle linee guida della *European Association of Urology*<sup>28,39</sup>; per la valutazione dei disturbi della sfera sessuale invece è stato utilizzato l' *International Index of Erectile Function* 15 con disfunzione sessuale<sup>2,23</sup> presentese punteggio <25. È stato quindi eseguito un prelievo ematochimico atto a valutare parametri ormonali (testosterone, LH, FSH, estradiolo), emocromocitometrici, funzionalità renale, *markers* di flogosi (PCR) e profilo glico-lipidico. Ciascun paziente inoltre è stato sottoposto a valutazione morfo-volumetrica della ghiandola prostatica da parte di due ecografisti esperti (G.F; V.O.) mediante ecografia transrettale<sup>27</sup> (TRUS) con ecografo *Philips IU22 units (Philips, Bothell, WA, USA)*. L'esame è stato condotto in decubito laterale ed eseguito con sonda endocavitaria *end-fire* 9,5 Hz; il residuo post-minzionale (PVR) è stato calcolato con la formula dell'ellissoide<sup>27</sup>. Al *follow-up* ciascun paziente è stato rivalutato dallo stesso operatore mantenendo invariati i parametri di settaggio del macchinario. È stato infine fornito al paziente il dispositivo per l'inizio della terapia con onde elettromagnetiche pulsate.

### **Caratteristiche del dispositivo Magcell Microcirc**

Nello studio è stato adoperato il modello *Magcell® Microcirc* (Physiomed Elektromedizin AG, Schnaittach, Germany, *Figura 2*) settato ad una frequenza di 4-12 Hz ed una intensità di 1000 Gauss. Sono state altresì illustrate modalità di utilizzo ed tempi di applicazione: questi ultimi prevedevano un'applicazione bi-giornaliera del dispositivo in sede perineale per 5 minuti senza necessità di esercitare pressione. L'addestramento è avvenuto in presenza di un operatore qualificato.





**Figura2.**Dispositivo *Magcell® Microcirc* (Physiomed Elektromedizin AG, Schnaittach, Germany).

### **Follow-up**

Dopo 28 giorni di trattamento i pazienti sono stati sottoposti a visita di controllo (V1) per rivalutare i parametri analizzati in V0 e riportare eventuali benefici ottenuti. La prima fase dello studio si è conclusa in agosto 2018. L'analisi dei risultati ottenuti dal campione iniziale ha evidenziato effetti promettenti in termini di riduzione del volume ghiandolare medio (PV) e sintomatologia minzionale. Nel periodo compreso tra settembre e dicembre 2018 ha dunque avuto luogo la seconda fase dell'arruolamento che ha condotto ad una numerosità campionaria finale di 27 individui. I controlli clinici, sierologici ed ecografici sono avvenuti anche in questo caso a 28 giorni. Al termine di questa prima fase, 3 pazienti sono usciti dal protocollo di ricerca per motivazioni personali riducendo la numerosità campionaria a 24 unità. Nell'ambito del nuovo volume campione al V1 (n=24), sono stati selezionati 9 pazienti in maniera random per protrarre l'applicazione della PEMF ed estendere il protocollo di ricerca di ulteriori 3 mesi (PT): i restanti 15 pazienti al contrario hanno interrotto la terapia al

V<sub>1</sub> andando così a costituire il gruppo di controllo (FU). Tutti sono stati sottoposti a rivalutazione a 90 giorni (V<sub>2</sub>) durante la quale sono stati riesaminati i parametri del V<sub>0</sub> e del V<sub>1</sub> col fine di evidenziare se tra i due gruppi sussistessero differenze statisticamente significative in termini di volume prostatico e sintomatologia minzionale.

### **Analisi statistica**

Tutte le misurazioni degli *outcome* stabiliti sono state valutate per normalità mediante il test di Shapiro-Wilk che ha mostrato come il campione non fosse normalmente distribuito ( $p < 0.05$ ): l'analisi statistica è stata eseguita mediante impiego di test non-parametrici. I valori sono stati espressi in *range* di mediana e interquartile (IQR). Per poter confrontare gli effetti ottenuti dal trattamento ai vari intervalli di tempo (V<sub>0</sub>, V<sub>1</sub> e V<sub>2</sub>) è stato utilizzato il test dei segni per ranghi di Wilcoxon. Il test U di Mann-Whitney è stato impiegato per valutare se sussistessero differenze tra i vari delta nei due gruppi di trattamento. Si è ricorsi all'analisi della covarianza o ANCOVA (*Analysis Of CoVariance*) per determinare gli effetti della terapia sulla variazione del volume prostatico ( $\Delta$ PV) e del quadrominzionale ( $\Delta$ IPSS): questi ultimi sono stati analizzati ad ogni step di rivalutazione prestabilito (V<sub>1</sub>; V<sub>2</sub>) e confrontati con il valore al *baseline* (V<sub>0</sub>) per ciascuna variabile dipendente. Per l'analisi delle correlazioni univariate al baseline è stato impiegato l'indice di correlazione R per ranghi di Spearman. Una prima stratificazione di coorte si è basata sulla severità dei LUTS suddivisi in "assenti/lievi" (IPSS < 8, Gruppo 1) o "moderato/severi" (IPSS > 8, Gruppo 2). Una seconda stratificazione è stata ricavata in funzione della presenza o assenza di sindrome metabolica (MetS). Attraverso l'analisi della varianza ad una via o *one-way ANOVA (Analysis Of Variance)* si è determinato se emergessero differenze statisticamente significative nel cambiamento dell'IPSS e del volume prostatico nei due gruppi di pazienti affetti o meno da sindrome metabolica. Attraverso l'analisi della varianza a due vie o *two-way ANOVA* sono stati valutati

gli effetti combinati della durata del trattamento (gruppo PT; gruppo FU) e della severità dei LUTS (gruppo1/gruppo2) sulla variazione dell'IPSS.E' stato infine calcolato il rischio relativo in considerazione della presenza/assenza della sindrome metabolica e della risposta terapeutica: sono stati definiti "responders" i pazienti con una riduzione del volume medio prostatico maggiore della mediana alla rispettiva visita ( $\Delta PV_{v1}=PV_1-PV_0$ ,  $\Delta PV_{v2}=PV_2-PV_0$ ). Si è considerato statisticamente significativo un valore  $p < 0.05$  ( $p\text{-value} < 0.05$ ). Tutte le analisi statistiche sono state eseguite mediante impiego della *SPSS Statistics* versione 25.0 (IBM SPSS Statistics Inc., Chicago, IL, USA). Lo studio si è concluso in aprile 2019.

Nell'ambito del protocollo di ricerca ho avuto modo di partecipare sia al disegno del progetto che alla valutazione diagnostico-ecografica dei pazienti durante i *follow-up* prestabiliti. Ho contribuito in particolare all'identificazione di un idoneo campione di studio, al reclutamento, all'identificazione di *step* temporali consoni a valutare il raggiungimento degli obiettivi prefissati. Attraverso il confronto con i colleghi con i quali ho collaborato abbiamo inoltre vagliato quali potessero essere i criteri di inclusione ed esclusione più consoni ai fini del reclutamento. Durante lo studio mi sono dedicato in particolare all'esame ecografico della ghiandola prostatica mediante approccio transrettale (TRUS) e sovrapubico analizzando i dati ricavati ed eventuali benefici ottenuti sul volume ghiandolare, sintomatologia e RPM. I controlli ecografici sono stati cadenzati a 0, 30 e 90 giorni per consentire, come detto, un consono tempo di esposizione terapeutica ed un altrettanto tempo di rivalutazione del paziente pur mantenendo invariato lo strumento di giudizio. L'indagine strumentale è stata eseguita dallo stesso operatore proprio con il fine di mantenere invariati i parametri di interpretazione ecografica.

## Risultati

### Analisi del campione

Nel periodo compreso tra aprile e dicembre 2018 ben 27 pazienti affetti da IPB sintomatica sono stati arruolati e sottoposti a visita iniziale di screening costituendo così la numerosità campionaria al *baseline* ( $V_0$ ). L'età media è stata di 67 anni (59:70). I parametri ematochimici rilevati (emocromo, funzionalità renale, profilo glico-lipidico ed ormonale) son risultati di norma. Il valore medio di PSA totale è stato di 1,9 ng/ml (0,7 ng/ml; 3,6 ng/ml). Il volume prostatico medio è risultato pari a 44,5 ml (38.0ml; 61.6ml). L'IPSS medio è stato 11 (6;23). E' stata osservata una buona *compliance* dei pazienti alla terapia che ha consentito un corretto utilizzo del dispositivo ed il completamento del ciclo di applicazione previsto ( $V_1$ ). Non sono stati riportati *discomfort* o effetti indesiderati locali e sistemici durante il protocollo. Una riduzione statisticamente significativa del volume prostatico (PV) si è osservata al  $V_1$ :  $PV_{V_0}$  44.5 ml (38.0;61.6) vs  $PV_{V_1}$  42.1 ml (33.7;61.5), con differenza mediana ( $\Delta PV_{V_1}$ ) -1.0 ml (6.0;0.9),  $p=0.039$  (Tabella1). E' stato inoltre riscontrato un miglioramento dell'IPSS al  $V_1$ :  $IPSS_{V_0}$  11 (5.7;23.2) vs  $IPSS_{V_1}$  10 (6;16),  $p=0.045$  (Tabella1).

### Outcomes

Una riduzione complessiva del volume prostatico (PV) è stata successivamente confermata anche al  $V_2$  se confrontata col valore del *baseline* (Tabella2):  $PV_{V_0}$  44.5 mL (38.0;61.6) vs  $PV_{V_2}$  41.7 mL (32.7;62.8), con differenza mediana ( $PV_{V_2}$ ) -0.4 mL (-3.4;3.4),  $p=0.045$ . E' stata confermata anche una riduzione dell'IPSS al  $V_2$ :  $IPSS_{V_0}$  11 (6;23) vs  $IPSS_{V_2}$  9 (6;14),  $p=0.015$  (Tabella2). Non sono stati rilevati cambiamenti a carico delle altre variabili cliniche (volume dell'adenoma, *markers* di flogosi, test glicometabolici, funzione renale, profilo

ormonale e IIEF) sia al  $V_1$  che al  $V_2$  (Tabella1 e Tabella2). Non sono state riscontrate inoltre differenze al  $V_2$  tra il gruppo di *follow-up* (FU) e il gruppo che ha protrato il trattamento (PT) come mostrato nella Tabella3. E' stata eseguita un'analisi con test ANCOVA per valutare se l'esposizione al trattamento (FU vs PT) potesse aver esercitato un effetto sulla variazione del volume prostatico (PV) o dell'IPSS ( $\Delta PV$ ,  $\Delta IPSS$ ): non sono state rinvenute differenze nè a carico del PV ( $p=0.339$ ) nè a carico dell'IPSS ( $p=0.295$ ) (Tabella4).

**Tabella1:** caratteristiche del campione al *baseline* ( $V_0$ ) e al controllo ( $V_1$ ). Una riduzione statisticamente significativa rispetto al *baseline* del PV e IPSS è stata osservata dopo 28 giorni di terapia con PEMF

	$V_0$ (n=27)	$V_1$ (n=27)	p
Age (years)	67 (59;70)	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.4(24.7;28.9)	-	-
<b>Ultrasound</b>			
PV (mL)	44.5 (38.0;61.6)	42.1 (33.8;61.5)	<b>0.039*</b>
Adenome volume (mL)	16.7 (12.0;27.3)	14.3 (10.1;24.0)	0.089
<b>LUTS questionnaire</b>			
IPSS	11 (5.8;23.2)	10 (6;16)	<b>0.045*</b>
<b>Sexual function questionnaire</b>			
FE	27 (15;28)	27 (12;28)	0.417
SR	9 (7;12)	10 (5;12)	0.554
DS	7 (6;9)	8 (6;8)	0.551
FO	10 (6;10)	10 (9;10)	0.152
SG	8 (4;8)	8 (6;8)	0.542
<b>Hormones</b>			
FSH (mUI/mL)	7.1 (4.2;12.2)	6.5 (4.4;11)	0.583
LH (mUI/mL)	3.4 (2.3;5.9)	3.0 (2.1;7.1)	0.075
Testosterone (nmoli/L)	16.0 (13.0;20.3)	15.6 (12.6;21.1)	0.738
Estradiolo (pg/mL)	23.8 (18.9;34.1)	21.5 (17.6;25.7)	0.073
<b>Lipid and glucose metabolism</b>			
Glycemia (mg/dL)	97 (90;108)	102 (94;113)	0.989
HbA1c (%)	5.5 (5.2;6.1)	5.7(5.22;6.02)	0.092
Total cholesterol (mg/dL)	183 (149;196)	179 (155.25;208)	0.109
HDL (mg/dL)	48 (42;64)	49(41.86;63.75)	0.909
LDL (mg/dL)	98 (78;112)	99 (82.75;124.25)	0.106
Triglycerides (mg/dL)	110 (81;135)	108 (72;165.5)	0.611
Insulin ( $\mu$ U/mL)	16 (13;21.5)	13 (10.75;27.5)	1.000
<b>Kidney function</b>			
Creatinine (mg/dL)	1.0 (0.8;1.2)	0.9 (0.9;1.1)	0.274
Urea (mg/dL)	36.0 (32;41.4)	38.9 (31.95;46.72)	0.679
<b>Inflammation index</b>			
WBCs ( $\times 10^9/L$ )	6.7 (5.2;8.2)	6.3 (5.4;8.1)	0.755
Neutrophil ( $\times 10^9/L$ )	3.7 (2.9;4.7)	3.8 (2.9;4.5)	0.719
Lymphocyte ( $\times 10^9/L$ )	1.9 (1.4;2.3)	1.9 (1.4;2.2)	0.943
ESR (mm/h)	9 (3.5;15)	6 (4;10)	0.088
PCR ( $\mu$ g/L)	1600 (600;2500)	1400 (500;2025)	0.078
Fibrinogen (g/L)	3.1 (2.58;3.29)	2.9 (2.58;3.31)	0.548
PSA (ng/ml)	1.9(0.72;3.63)	-	-

**Tabella2:** caratteristiche del campione al V<sub>0</sub> e V<sub>2</sub>. Una riduzione significativa rispetto al *baseline* del PV è stata osservata anche a 90 giorni dal trattamento

	V <sub>0</sub> (n=27)	V <sub>2</sub> (n=24)	p
<b>Ultrasound</b>			
PV (mL)	44.5 (38.0;61.6)	41.7 (32.7;62.8)	0.045*
Adenome volume (mL)	16.7 (12.0;27.3)	13.3 (10.6;24.5)	0.224
<b>LUTS questionnaire</b>			
IPSS	11 (5.7;3.2)	9 (6;14)	0.015*
<b>Sexual function questionnaire</b>			
FE	27 (15;28)	26 (17.7;29)	0.694
SR	9 (7;12)	10 (9;12)	0.561
DS	7 (6;9)	8 (7;8)	0.235
FO	10 (6;10)	10 (7.2;10)	0.362
SG	8 (4;8)	8 (6;10)	0.179
<b>Hormones</b>			
FSH (mUI/mL)	7.1 (4.2;12.2)	6.9 (4.72;11.75)	0.148
LH (mUI/mL)	3.4 (2.3;5.9)	4.2 (2.9;6.1)	0.498
Testosterone (nmoli/L)	16.0 (13.0;20.3)	15.2 (13.3;18.7)	0.205
Estradiol (pg/mL)	25 (20;35)	20 (16.75;22.5)	0.172
<b>Lipid and glucose metabolism</b>			
Glycemia (mg/dL)	97 (90;108)	95.4 (90;106)	0.126
HbA1c (%)	5.5 (5.2;6.1)	5.5 (5.3;5.9)	0.189
Total cholesterol (mg/dL)	183 (149;196)	180.4 (159.7;209.6)	0.137
HDL (mg/dL)	48 (42;64)	50.3 (43.8;59.0)	0.568
LDL (mg/dL)	98 (78;112)	100.5 (85.4;129.9)	0.137
Triglycerides (mg/dL)	110 (81;135)	92.08 (71.7;156.0)	0.909
Insulin (μU/mL)	16 (13;21.5)	20 (13;24)	
<b>Kidney function</b>			
Creatinine (mg/dL)	1.0 (0.8;1.2)	1.0 (0.9;1.2)	0.123
Urea (mg/dL)	36.0 (32;41.4)	36.6 (30.3;42.6)	0.068
<b>Inflammation index</b>			
WBCs (x10 <sup>9</sup> /L)	6.7 (5.2;8.2)	7.0 (5.4;7.9)	0.784
Neutrophil (x10 <sup>9</sup> /L)	3.7 (2.9;4.7)	3.8 (3;4.9)	0.403
Lymphocyte (x10 <sup>9</sup> /L)	1.9 (1.4;2.2)	1.8 (1.1;2.3)	0.553
ESR (mm/h)	9.0 (3.5;15)	5.0 (3;9.7)	0.132
PCR (μg/L)	1600 (600;2500)	1300 (600;1875)	0.721
Fibrinogen (g/L)	3.1 (2.6;3.3)	3.0 (2.5;3.5)	0.247
PSA (ng/ml)	1.9(0.7;3.6)	2.3 (0.9;4.7)	0.366

**Tabella3:** confronto tra PT e FU al V<sub>2</sub>. Non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di PV ed IPSS nei due gruppi a 3 mesi dal *baseline*

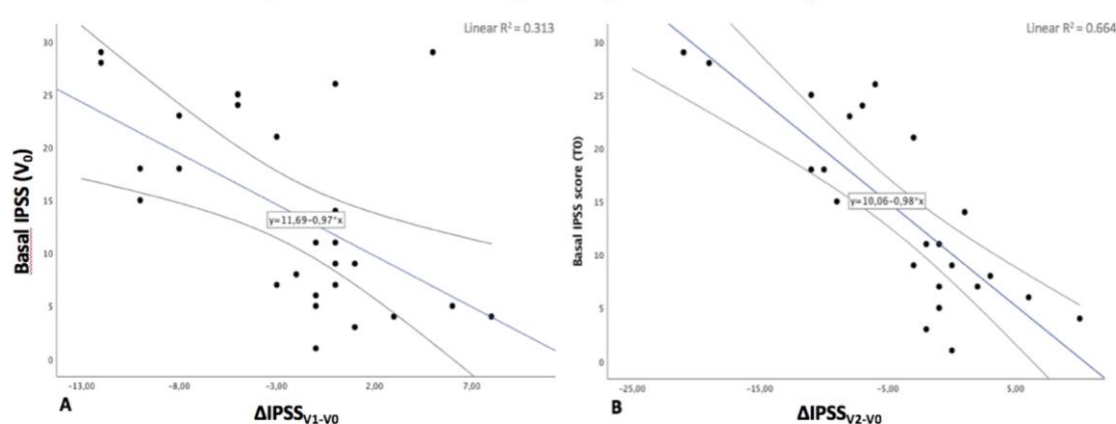
	FU group (n=15)	PT group (n=9)	p
<b>Ultrasound</b>			
PV (mL)	41.3 (31.6;62.8)	42.0 (34.3;70.1)	0.640
Adenome volume (mL)	11.6 (8.9;23.6)	13.3 (12.5;38.0)	0.108
<b>LUTS questionnaire</b>			
IPSS	9 (6;14)	8 (6;14.5)	0.770
<b>Sexual function questionnaire</b>			
FE	28 (23;30)	23 (15;27)	0.073
SR	10 (9;12)	10 (4.5;12.5)	0.815
DS	8 (7;9)	7 (6;8)	0.123
FO	9 (6;10)	10 (9;11)	0.084
SG	8 (4;10)	8 (6;9)	0.861
<b>Hormones</b>			
FSH (mUI/mL)	8.7 (5.2;14.0)	5.0 (4.4;9.0)	0.174
LH (mUI/mL)	5.3 (3.5; 7.2)	3.3 (2.7; 5.0)	0.104
Testosterone (nmoli/L)	16.1 (13.4; 21.7)	14.2 (10.9;16.4)	0.121
Estradiol (pg/mL)	20.6 (16.6;23.9)	20.5 (16.4;28.6)	0.097
<b>Lipid and glucose metabolism</b>			
Glycemia (mg/dL)	102.6 (90.0;113.4)	95.4 (90.4;103.5)	0.392
HbA1c (%)	5.6 (5.3;6.3)	5.5 (5.3;5.7)	0.558
Total cholesterol (mg/dL)	174.4 (158.5; 224.3)	182.5 (146.4;204.2)	0.682
HDL (mg/dL)	49.1 (43.3;57.2)	52.2 (44.3; 63.8)	0.411
LDL (mg/dL)	110.5 (85.1;132.6)	96.7 (78.3;127.2)	0.599
Triglycerides (mg/dL)	95.6 (83.2; 157.6)	81.4 (66.4;152.7)	0.318
<b>Kidney function</b>			
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.9;1.2)	1.0 (0.9-1.2)	0.861
Urea (mg/dL)	33.0 (30.0-46.8)	39.0 (30.6;41.7)	0.815
<b>Inflammation index</b>			
WBCs (x10 <sup>9</sup> /L)	7.0 (5.4;8.5)	7.0 (4.6;7.7)	0.548
Neutrophil (x10 <sup>9</sup> /L)	4.0 (3.0;4.9)	3.7 (2.9;5.0)	0.925
Lymphocyte (x10 <sup>9</sup> /L)	1.8 (1.5;2.3)	1.8 (1.2;2.6)	0.875
ESR (mm/h)	7.0 (4.0-10.0)	3.0 (2.5;7.5)	0.155
PCR (µg/L)	1500 (600-2300)	800 (600-1700)	0.446
Fibrinogen (g/L)	3.1 (2.9-3.6)	2.6 (2.5;3.3)	0.155
PSA (ng/ml)	2.1 (0.9;3.2)	4.9 (0.9;7.2)	0.165



**Tabella4.** Modello ANCOVA per la comparazione dei gruppi sottoposti a differente tempo di esposizione terapeutica (gruppo FU = 1 mese; gruppo PT = 4 mesi) in funzione del volume prostatico e dell'IPSS.

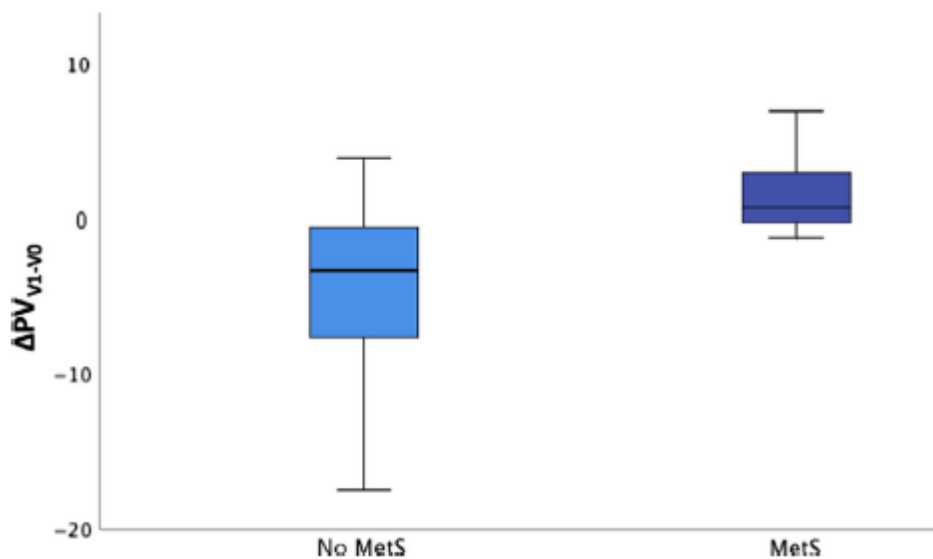
	FU group (n = 9)	PT group (n = 15)	P
$\Delta PV_{V2-V0}$ (mL)	0.9 (-2.8;5.0)	-2.4 (-6.8;1.7)	0.339
$\Delta IPSS_{V2-V0}$	-1 (-7.2;2.5)	-3 (-11; -1.5)	0.295

E' stata inoltre eseguita un'analisi univariata col fine ultimo di identificare eventuali correlazioni tra la variazione del volume prostatico ( $\Delta PV$ ) e quella dell'IPSS ( $\Delta IPSS$ ) sia al  $V_1$  che al  $V_2$ : non sono state evidenziate correlazioni per il  $\Delta PV$  mentre è stata evidenziata una moderata e forte correlazione tra l'IPSSbasale e i  $\Delta IPSS_{V1}$  ( $r^2=0.313$ ;  $p=0.003$ ) e  $\Delta IPSS_{V2}$  ( $r^2=0.664$ ;  $p<0.001$ ) (Figura3).



**Figura3:** correlazioni tra IPSS basale e la riduzione dell'IPSS ( $\Delta$ ) al  $V_1$  e  $V_2$ .

E' stata dunque eseguita una stratificazione dei pazienti incentrata sulla severità dei LUTS definiti come 'lievi' (IPSS<8, n=10, Gruppo1) e 'moderato/severi' (IPSS>8, n=17, Gruppo2). In accordo con i risultati ottenuti, i pazienti con IPSS elevato hanno mostrato una riduzione maggiore dell'IPSS sia al V<sub>1</sub> ( $\Delta$ IPSS<sub>Group1</sub> 1.3, 95% CI -1.9;4.5 vs  $\Delta$ IPSS<sub>Group2</sub> -4.1, 95% CI -6.5; -1.8; p=0.009) sia al V<sub>2</sub> ( $\Delta$ IPSS<sub>Group1</sub> 2.0, 95% CI -2.9;6.9 vs  $\Delta$ IPSS<sub>Group2</sub> -6.7, 95% CI -9.9; -3.5; p=0.006). Non sono state evidenziate differenze a carico dell' $\Delta$ IPSS tra il Gruppo1 e il Gruppo2 (p=0.886) in termini di trattamento (FU vs PT). Con il fine inoltre di valutare possibili effetti della sindrome metabolica (MetS) sull'efficacia terapeutica, la medesima analisi è stata eseguita sui pazienti affetti (MetS, n=7) e non (nMetS, n=19). E' stata riscontrata una riduzione del volume prostatico medio al V<sub>1</sub> solo nei pazienti non affetti da sindrome metabolica ( $\Delta$ PV<sub>V1</sub>MetS 1.7 mL, 95% CI -2.69;6.1 vs  $\Delta$ PV<sub>V1</sub>nMetS -4.7 mL, 95% CI -7.3;-2.0; p=0.017) (Figura4).



**Figura 4.** Riduzione del volume prostatico al V<sub>1</sub> correlato alla presenza di sindrome metabolica.

Il rischio relativo di refrattarietà terapeutica in pazienti affetti da MetS è stato calcolato pari al 6.0 (95% CI 0.8;43.1, p=0.07) (Tabella5).

**Tabella 5.** Relazione tra volume prostatico e sindrome metabolica in pazienti trattati con PEMF. E' stata osservata una risposta migliore in termini di riduzione del PV nei pazienti non affetti da sindrome metabolica.

	MetS (n = 7)	nMetS (n = 19)
PV responders	1 (14.3)	12 (63.2)
PV non-responders	6 (85.7)	7 (36.8)

Non è stata infine evidenziata alcuna relazione di risposta terapeutica in funzione di età anagrafica, abitudine tabagica, obesità, diabete o ipertensione arteriosa sistemica.

## Discussione

I risultati ottenuti suggeriscono come la PEMF eserciti un'azione sulla riduzione del volume prostatico e della sintomatologia minzionale in pazienti affetti da IPB. I pazienti con LUTS moderato-severi non affetti da sindrome metabolica hanno mostrato una maggiore risposta terapeutica già dopo un mese ( $V_1$ ): tali risultati inoltre sono rimasti invariati dopo sospensione della terapia ( $V_2$ ). In accordo con le indicazioni fornite dalle linee guida EAU<sup>18</sup>, la terapia farmacologica attuale dell'IPB si fonda su due classi di molecole<sup>37</sup>: gli antagonisti dei recettori  $\alpha$ -1 adrenergici o “ $\alpha$ -bloccanti” (AB) e gli inibitori delle 5  $\alpha$ -reduttasi (5 $\alpha$ RI). I primi agiscono sulla componente dinamica dell'ostruzione riducendo le resistenze cervico-uretrali (BOO) ed aumentando il flusso urinario. I secondi al contrario, agiscono sulla componente meccanica dell'ostruzione: attraverso l'inibizione dell'enzima 5  $\alpha$ -reduttasi (isoforma I e II) bloccano la conversione periferica del testosterone in diidrotestosterone (DHT) stimolando l'apoptosi dell'epitelio ghiandolare e la riduzione volumetrica dell'adenoma. È stato ampiamente dimostrato nei *trials* clinici COMBAT ed MTOPS come tali terapie, allorché associate, rallentino la progressione dell'IPB, il rischio di ritenzionismo urinario acuto<sup>31,40</sup> ed il ricorso a chirurgia ancor più che singolarmente<sup>47</sup>. Al di là della loro efficacia clinica, gli AB ed i 5 $\alpha$ RI non esercitano alcuna azione sull'aspetto infiammatorio della patologia e sulla fibrosi<sup>11</sup>, aspetto questo che costituisce un fattore di rischio indipendente<sup>29</sup> per la progressione dell'IPB anche in pazienti in terapia combinata. A tal proposito sono state proposte negli anni nuove classi di farmaci (fitofarmaci; inibitori della PDE5) in grado di agire sulla componente flogistica o fibrotica pur tuttavia con risultati variabili. La PEMF si inserirebbe in questo contesto andando a costituire una terapia additiva a quella farmacologica in grado di agire sull'aspetto infiammatorio dell'IPB migliorandone gli *outcomes*. Studi pre-clinici su modello

canino<sup>28</sup> hanno già dimostrato l'efficacia di tale metodica nella riduzione del PV. Per quanto concerne il modello umano, solo due studi<sup>10,17</sup> hanno utilizzato la PEMF nel trattamento dell'IPB pur tuttavia riportando benefici. Come accennato, tale metodica è stata ampiamente adoperata in vari ambiti della medicina ma la durata del trattamento è stata condizionata dalla conduttività tessuto-specifica e dalla potenza dei campi generati dai singoli dispositivi in commercio. Il dispositivo *Magcell® Microcircè* è stato selezionato anche in considerazione delle specifiche caratteristiche<sup>13</sup>. Giannakopoulos *et al.*<sup>17</sup> hanno valutato l'efficacia della PEMF confrontandola con terapia  $\alpha$ -litica: i risultati hanno mostrato un miglioramento dell'IPSS in entrambe i gruppi ma una riduzione del PV solo in quello trattato con PEMF. Lo studio tuttavia presenta alcune limitazioni: una di esse è la differenza di PV al *baseline* tra i due gruppi. Nel gruppo di pazienti trattati con PEMF viene riportato un PV medio iniziale <40cc, soglia di volume stabilita come indicazione a prima linea terapeutica in accordo con le linee guida EAU. Nel nostro studio il PV medio al *baseline* è stato di 44,5 ml. Elgohary e Tantawi<sup>10</sup> hanno valutato l'efficacia della PEMF, singolarmente o in associazione ad ginnastica del pavimento pelvico, confrontandola con placebo. I risultati hanno evidenziato un miglioramento dell'IPSS, del PVR e degli indici flussimetrici in entrambe i gruppi che includevano la PEMF: tale studio tuttavia non contemplava una misurazione del PV. In accordo con tali risultati, il nostro studio ha evidenziato una riduzione del PV medio del 5.4% dopo un mese di PEMF associata ad un miglioramento dell'IPSS e del QoL al V<sub>1</sub> e al V<sub>2</sub>. Nonostante i dati ottenuti al V<sub>2</sub> includessero sia pazienti che avessero protratto il trattamento al termine del V<sub>1</sub> (gruppo PT) sia quelli che lo avessero interrotto dopo un mese di terapia (gruppo FU), non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di PV e IPSS. Ciò suggerisce come i benefici derivanti dalla terapia con PEMF siano indipendenti dal tempo di esposizione, ottenendosi già dopo un mese di trattamento e preservandosi a distanza. La ridotta numerosità campionaria potrebbe costituire un limite per

tale considerazione che necessita di una conferma in coorti maggiori. Alcune riflessioni vanno infine effettuate in tema di IPSS. Recenti studi suggeriscono come il miglioramento dei valori di quest'ultimo non si associ tanto alla riduzione delle dimensioni dell'adenoma quanto a quello della flogosi ghiandolare<sup>5,9,11,15,24,33</sup>; ciò è confermato da numerosi studi che prevedevano l'utilizzo di *Serenoa repens* mepartricina<sup>32</sup> ove l'azione antinfiammatoria diretta sulla prostata ha costituito un ulteriore vantaggio nel lenire i LUTS indipendentemente dalla riduzione del PV<sup>36</sup>. Partendo dal razionale che pazienti con sintomi severi potessero beneficiare maggiormente della PEMF, i dati ottenuti hanno mostrato una risposta maggiore nel gruppo con LUTS più severi; tale miglioramento infatti è stato evidenziato in pazienti con IPSS > 8 se paragonato a quelli con IPSS < 8 al *baseline*. È stata eseguita inoltre una valutazione dei risultati anche in funzione del profilo metabolico dei pazienti. La sindrome metabolica (MetS) è definita come una condizione clinica caratterizzata da almeno tre dei seguenti parametri: obesità, ipertensione arteriosa, intolleranza glicidica, ipertriglicidemia e bassi valori di HDL. Essa si è dimostrata un fattore prognostico negativo. Dati in letteratura evidenziano una risposta inferiore a terapia farmacologica dell'IPB in pazienti affetti da MetS<sup>6</sup>. In accordo a ciò, l'analisi dei nostri risultati ha evidenziato un rischio di mancata risposta terapeutica a PEMF circa sei volte superiore nei pazienti con sindrome metabolica. Una spiegazione plausibile del fenomeno è quella di considerare tale sindrome come uno stato infiammatorio cronico: quest'ultimo costituirebbe uno stimolo costante alla proliferazione tissutale della ghiandola ed un ostacolo all'azione antiflogistica della PEMF stessa. Una preventiva correzione dei parametri partecipanti alla sindrome metabolica in questi pazienti potrebbe implementare l'efficacia terapeutica della terapia.

In tema di effetti avversi iatrogeni, è stata ampiamente dimostrata in letteratura la sicurezza nell'impiego delle onde elettromagnetiche e l'assenza di effetti indesiderati derivanti dal trattamento. Durante lo studio non si sono registrati eventi avversi locali e sistemici né

modificazioni dei parametri ematochimici considerati. A tal proposito la terapia con AB e 5 $\alpha$ RI si è dimostrata esser sicura ed efficace ma non scevra da effetti collaterali. Gli AB, specie in funzione della uro- o non-uroselettività, si associano ad aneiaculazione, retroeiaculazione, ipotensione ortostatica e rischio di trauma da caduta: meno frequentemente sono descritti casi di congestione nasale o sindrome dell'iride a bandiera. Tra gli effetti indesiderati dei 5 $\alpha$ RI vengono riportati la libido ipovalida, l'oligoposia, la ginecomastia e, seppur rara, la sindrome da libido refrattaria post-finasteride. Un recente studio ha inoltre associato la terapia con 5 $\alpha$ RI ad un incremento del rischio di sindrome metabolica da cui conseguono le considerazioni fisiopatologiche succitate<sup>45</sup>. La PEMF si è altresì dimostrata una metodica non invasiva e di facile impiego: i pazienti trattati hanno manifestato buona *compliance* al trattamento e assenza di *discomfort*. Tale risultato è legato alla breve durata delle applicazioni giornaliere cui si associano le caratteristiche del dispositivo utilizzato: piccole dimensioni, portabilità, semplicità nell'impiego. I dispositivi utilizzati negli studi di Giannakopoulos<sup>17</sup> ed Elgohary<sup>10</sup> prevedevano al contrario l'ospedalizzazione del paziente, la necessità di un operatore dedicato per l'applicazione del presidio e tempi di trattamento nettamente superiori (30 minuti al giorno per 5 giorni a settimana).

Allorchè confermato da studi su più larga scala, la terapia con PEMF potrebbe rappresentare una alternativa valida nei confronti dell'IPB, non invasiva e di facile utilizzo, specie in pazienti anziani con pluricomorbilità o non idonei a terapia farmacologica/chirurgica. I benefici evidenziati nel nostro studio sono tuttavia inferiori a quelli ottenuti con la terapia farmacologica o chirurgica: da ciò la necessità di valutare tali effetti nel lungo termine, specie se confrontati con la terapia farmacologica e su numerosità campionarie maggiori.

## Conclusioni

Lo studio rappresenta un approccio terapeutico non invasivo all'iperplasia prostatica benigna sintomatica mediante terapia con PEMF. L'uso di un dispositivo portatile con emissione di onde elettromagnetiche a bassa frequenza (4-12Hz) si è dimostrato efficace nella riduzione del volume prostatico medio già dopo ventotto giorni consecutivi di terapia. Durante il trattamento inoltre la PEMF si è dimostrata una metodica sicura<sup>21</sup>, indenne da ripercussioni sulla funzione sessuale o sul profilo ormonale, ad elevata *compliance* di utilizzo ed in grado di esercitare un effetto migliorativo sulla sitomatologia urinaria e sul volume prostatico. E' stata evidenziata una migliore risposta terapeutica in pazienti con LUTS moderato/severi non affetti da MetS. Alla luce di tali risultati preliminari, la PEMF si è dimostrata una metodica non invasiva e di facile utilizzo, associabile alle convenzionali terapie farmacologiche prostatiche, in grado di apportare benefici sulla riduzione dei LUTS e sul volume prostatico in pazienti affetti da IPB. *Trials* clinici randomizzati futuri potrebbero ulteriormente definire i parametri clinici di risposta ottimale e confermare i nostri risultati.



## Bibliografia

1. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'leary MP, et al. *The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia*. J Urol. 2017 Feb;197(2S):S189-S197
2. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. *The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association*. J Urol. 1992;148:1549-57
3. Berger AP, 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*. Prostate. 2003;57:57-65
4. Borchert A, Leavitt DA. *A review of male sexual health and dysfunction following surgical treatment for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms*. Curr Urol Rep. 2018;19:66
5. Chughtai B, Lee R, Te A, Kaplan S. *Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia*. Rev Urol. 2011;13:147-50
6. Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Talaei A, Moradi A, Rafiee M, Moghimi M, Shahbazi E, Farmani E. *Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia*. Korean J Urol. 379 2014;55:814-20
7. DeWitt-Foy ME, Gill BC, Ulchaker JC. *Cost comparison of benign prostatic hyperplasia treatment options*. Curr Urol Rep. 2019;20:45
8. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA, Sciarra A. *Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis*. Eur Urol. 2003;43:164-75

9. Durval A, Rovereto B, Tosto A, Paoletti MC, Natali A, Pellegrini GL. *Mepartricin in prostatic hypertrophy. Results in 20 cases.* Minerva Urol Nefrol. 1986;38(1);81-5
10. Elgohary HM, Tantawy SA. *Pulsed electromagnetic field with or without exercise therapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia.* J Phys Ther Sci. 2017;29:1305-1310
11. Ficarra V, Rossanese M, Zazzara M, et al. *The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy.* Curr Urol Rep. 2014;15:463
12. Frey AH. *Differential biologic effects of pulsed and continuous electromagnetic fields and mechanisms of effect.* Ann N Y Acad Sci. 1974;238:273-9
13. Funk RH, Knels L, Augstein A, Marquetant R, Dertinger HF. *Potent stimulation of blood flow in fingers of volunteers after local short-term treatment with low-frequency magnetic fields from a novel device.* Evid Based Complement Alternat Med. 2014;2014:543564
14. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, De Nunzio C, Vignozzi L, Corona G, Jaeger T, Chini T, Russo GI, Maggi M, Morgia G, Tubaro A, Carini M and Serni S. *Benign prostatic enlargement can be influenced by metabolic profile: results of a multicenter prospective study.* BMC Urol. 2017;17:22
15. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, Sciarra A, Montorsi F. *The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH).* BJU Int. 2013;112:432-41
16. Gianfrilli D, Pierotti S, Pofi R, Leonardo C, Ciccariello M, Barbagallo F. *Sex steroid metabolism in benign and malignant intact prostate biopsies: individual profiling of prostate intracrinology.* Biomed Res Int. 2014;2014:464869

17. Giannakopoulos XK, Giotis C, Karkabounas S, Verginadis II, Simos YV, Peschos D, Evangelou AM. *Effects of pulsed electromagnetic fields on benign prostate hyperplasia*. Int Urol Nephrol. 2011;43:955-60
18. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KAO and Gravas S. *EAU Guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction*. Eur Urol. 2015;67:1099-1109
19. Gravas S. *Prostate volume as a risk factor for lower urinary tract symptoms: the quest continues*. Eur Urol. 2016;69:892-93
20. Gwechenberger M, Rauscha F, Stix G, Schmid G, Strametz-Juranek J. *Interference of programmed electromagnetic stimulation with pacemakers and automatic implantable cardioverter defibrillators*. Bioelectromagnetics. 2006;27:365-77
21. Hug K, Roosli M. *Therapeutic effects of whole-body devices applying pulsed electromagnetic fields (PEMF): a systematic literature review*. Bioelectromagnetics. 2012;33:95-105
22. Inamura S, Ito H, Shinagawa T, Tsutsumiuchi M, Taga M, Kobayashi M, Yokoyama O. *Prostatic stromal inflammation is associated with bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia*. Prostate. 2018;78:743-752
23. Johnson TV, Abbasi A, Ehrlich SS, Kleris R, Owen-Smith A, Raison CL and Master VA. *IPSS quality of life question: a possible indicator of depression among patients with lower urinary tract symptoms*. Can J Urol. 2012 Feb;19(1):6100-4
24. Kahokehr A, Vather R, Nixon A, Hill AG. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. BJU Int. 2013;111:304-11
25. Kohnen PW, Drach GW. *Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study*. J Urol. 1979;121:755-60

26. Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, Roux F, Coulange C. *Effect of digitalrectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen.* Urology. 1999 Nov;54(5):857-6
27. Lee JS, Chung BH. *Transrectal ultrasound versus magnetic resonance imaging in the estimation of prostate volume as compared with radical prostatectomy specimens.* Urol Int. 2007;78:323-7
28. Leoci R, Aiudi G, Silvestre F, Lacalandra GM. *Effect of pulsed electromagnetic field therapy on prostate volume and vascularity in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a pilot study in a canine model.* Prostate. 2014;74:1132-41
29. Macoska JA, Uchtmann KS, Levenson GE, McVary KT, Riche WA. *Prostate transition zone fibrosis is associated with clinical progression in the MTOPS study.* J Urol. 2019;202:1240-1247
30. Markov MS. *Expanding use of pulsed electromagnetic field therapies.* Electromagn Biol Med. 2007;26:257432 74
31. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM and Andriole GL. *The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia.* N Engl J Med. 438 2003;349:2387-98
32. Miano L, Manieri G, Paradiso Galatioto G. *Randomized double-blind study using mepartricin and a placebo in the therapy of benign prostatic hypertrophy.* Minerva Urol Nefrol. Vol 40; 2 supp; 50-52
33. Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C, Sharif H, Hudd C, Karim OMA, Motiwala HG and Laniado ME. *Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia?*BJU Int. 2007;100:327-31
34. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch M, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC,

- Van den Berg RCN, Van den Broeck T, Van der Poel H, Van der Kwast T, Rouvière O, Schoots I, Wiegl T and Cornford P. *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol. 2017;71:618-629
35. Ngai HY, Yuen KS, Ng CM, Cheng CH and Chu SKP. *Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: An update*. Asian J Urol. 2017;4:164-173
36. Novara G, Giannarini G, Alcaraz A, Còzar-Olmo JM, Descazeaud A, Montorsi F and Ficarra V. *Efficacy and safety of hexanic lipidosterolic Extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur Urol Focus. 2016;2:553-561
37. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A and Wehling M. *Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014)*. Age Ageing. 2015;44:745-55
38. Pilla AA, Muehsam DJ, Markov MS, Siskin BF. *EMF signals and ion/ligand binding kinetics: prediction of bioeffective waveform parameters*. Bioelectrochem Bioenerg. 1999;48:27-34
39. Rodríguez-Rubio FI, Robles JE, González A, Arocena J, Sanz G, Díez-Caballero F, Martín-Marquina A and Berià JM. *Effect of digitalrectal examination and flexible cystoscopy on free and total prostate-specific antigen, and the percentage of free prostate-specific antigen. Differences between two PSA assays*. Eur Urol. 1998;33(3):255-60
40. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP and Montorsi F. *The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study*. Eur Urol. 2010;57:123-31

41. Ropiquet F, Giri D, Lamb DJ, Ittmann M. *FGF7 and FGF2 are increased in benign prostatic hyperplasia and are associated with increased proliferation.* J Urol. 1999;162:595-99
42. Simon R. *Optimal two-stage designs for phase II clinical trials.* Control Clin Trials. 1989;10:1-10
43. Sterling J, Farber N, Gupta NK. *Comparing outcomes of medical management and minimally invasive surgical techniques for lower urinary tract symptoms due to BPH.* Curr Urol Rep. 2019;20:29
44. Strauch B, Herman C, Dabb R, Ignarro LJ, Pilla AA. *Evidence-based use of pulsed electromagnetic field therapy in clinical plastic surgery.* Aesthet Surg J. 2009;29:135-43
45. Wei L, Lai EC, Kao-Yang YH, Walker BR, MacDonald TM, Andrew R. *Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5alpha-reductase inhibitors: population based cohort study.* BMJ. 2019;365:11204
46. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, Van Der Meulen J, Emberton M. *The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures.* BJU Int. 2009;104:1104-8
47. Zhou Z, Cui Y, Wu J, Ding R, Cai T, Gao Z. *Meta-analysis of the efficacy and safety of combination of tamsulosin plus dutasteride compared with tamsulosin monotherapy in treating benign prostatic hyperplasia.* BMC Urol. 2019;19:17

## **Articoli correlati al manoscritto**

Tenuta M, Tarsitano MG, Mazzotta P, Lucchini L, Sesti F, Fattorini G, Pozza C, Olivieri V, Naro F, Gianfrilli D, Lenzi A, Isidori AM, Pofi R. *Therapeutic use of pulsed electromagnetic field therapy reduces prostate volume and lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia*. *Andrology*. 2020;8(5);1076-1085

Tenuta M, Tarsitano MG, Fattorini G, Olivieri V, Pozza C, Mazzotta P, Lucchini L, Sesti F, Minnetti M, Lenzi A, Gianfrilli D, Isidori AM. *Pulsed electromagnetic field (PEMF) therapy effects on human prostate volume in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH)*. *Maturitas* 2019;124;175

Tenuta M, Tarsitano MG, Fattorini G, Olivieri V, Pozza C, Mazzotta P, Lucchini L, Sesti F, Minnetti M, Lenzi A, Gianfrilli D, Isidori AM. *Pulsed electromagnetic field (PEMF) therapy effects on human prostate volume in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH)*. 12<sup>th</sup> European Congress on Menopause and Andropause. 15-17 May 2019, Berlin. Abstract A-1022-0032-00198.