



## ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РАЗВИТИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Б.Филимонов<sup>1,2</sup>, Р.В.Васин<sup>1,2</sup>, А.А.Костин<sup>2,3</sup>, В.Н.Панченко<sup>1</sup>

1. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9
2. Медицинский институт ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
3. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

### Резюме

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — одно из наиболее распространенных урологических заболеваний, приводящих к развитию симптомов нижних мочевых путей (СНМП). ДГПЖ — мультифакторное заболевание, в котором значительную роль отводят повышению активности фермента 5 $\alpha$ -редуктазы и нарушению гормонального равновесия, связанного с обменом тестостерона и дигидротестостерона. Однако до настоящего времени изучены не все аспекты этиологии и патогенеза данного состояния. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значительном влиянии комплекса нарушений метаболизма, входящих в современное понятие «метаболический синдром» (МС), на развитие и прогрессирование ДГПЖ/СНМП. Основными патогенетическими факторами, ведущими к формированию ДГПЖ и сопутствующих расстройств мочеиспускания, считаются нарушение баланса половых гормонов, развитие хронической ишемии тазовых органов, нарушение углеводного и липидного обмена. Взаимосвязь ДГПЖ и МС является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Различные компоненты МС независимо друг от друга способны оказывать влияние на более выраженное прогрессирование ДГПЖ/СНМП по сравнению с развитием этого заболевания у мужчин без метаболических расстройств, что является причиной более низкой эффективности хирургического и медикаментозного лечения данной группы пациентов.

### Ключевые слова:

доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, метаболический синдром, коморбидность, андрогенный дефицит, ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Филимонов В.Б., Васин Р.В., Костин А.А., Панченко В.Н. Влияние метаболического синдрома на развитие и клинические проявления доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 46-57. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-5

### Для корреспонденции

Васин Роман Викторович, к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по хирургической помощи и организационной работе ГБУ РО «Городская клиническая больница №11».

Адрес: 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9.

E-mail: www.rw@mail.ru

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 07.09.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-5

## THE INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME ON THE DEVELOPMENT AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

V.B.Filimonov<sup>1,2</sup>, R.V.Vasin<sup>1,2</sup>, A.A.Kostin<sup>2,3</sup>, V.N.Panchenko<sup>1</sup>

1. I. Pavlov Ryazan state medical University of The Ministry of health of the Russian Federation, 9 Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation
2. Medical Institute "Peoples' Friendship University of Russia" (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation
3. National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russian Federation

### Abstract

Benign prostatic hyperplasia (BPH) — one of the most common urological diseases that lead to the development of symptoms of the lower urinary tract (SLUT). BPH-multifactorial disease, in which a significant role is given to increase the activity of the enzyme 5 $\alpha$ -reductase and hormonal imbalance associated with the exchange of testosterone and dihydrotestosterone. However, to date, not all aspects of the etiology and pathogenesis of this condition have been studied. The results of numerous studies indicate a significant role of complex metabolic disorders included in the modern concept of "metabolic syndrome" (MS), the development and progression of BPH/SLUT. The main pathogenetic factors leading to the formation of BPH and concomitant urination disorders are considered to be a violation of the balance of sex hormones, the development of chronic ischemia of the pelvic organs, a violation of carbohydrate and lipid metabolism. The relationship between BPH and MS is one of the most urgent problems of modern medicine. Different components of MS independently from each other can influence more pronounced progression of BPH/SLUT in comparison with development of this disease in men without metabolic disorders that is the reason of lower efficiency of surgical and medical treatment of this group of patients.

### Keywords:

benign prostatic hyperplasia, low urinary tract symptoms, metabolic syndrome, comorbidity, androgen deficiency, obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, arterial hypertension.

### For citation

Filimonov V.B., Vasin R.V., Kostin A.A., Panchenko V.N. The influence of metabolic syndrome on the development and clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 46-57. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-5

### For correspondence

Roman V. Vasin, MD, PhD, associate professor of urology and nephrology department, I. Pavlov Ryazan State Medical University of The Ministry of health of the Russian Federation, associate professor of urology, oncology and radiology, FHC MD Medical Institute RUDN University, deputy chief physician for surgical care and organizational work, Municipal Clinical Hospital №11.

Address: 9 Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation

E-mail: www.rw@mail.ru

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одной из наиболее распространенных урологических нозологий, имеющей большое медико-социальное значение, и традиционно рассматривается многими специалистами как ведущая причина симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин [1, 2].

По данным J. K. T. Wei и соавт., в США ДГПЖ диагностируют у 70% мужчин в возрасте 60–69 лет и у 80% в возрасте старше 70 лет [1]. В Российской Федерации заболеваемость ДГПЖ с начала XXI в. возросла в 1,5 раза и составила к 2009 г. 2221,5 случаев на 100 тыс. взрослого мужского населения. К 2012 г. этот показатель увеличился до 2489,4 [2].

Существующие концепции этиологии и патогенеза ДГПЖ определяют ее как мультифакторное заболевание, в котором значительную роль отводят повышению активности фермента 5 $\alpha$ -редуктазы и нарушению гормонального равновесия, связанного с обменом тестостерона и дигидротестостерона [3]. Однако до настоящего времени изучены не все аспекты этиологии и патогенеза данного заболевания, что, в свою очередь, определяет трудности при выборе методов патогенетической терапии.

Результаты мировых исследований последних лет свидетельствуют о том, что на динамику роста предстательной железы и развитие СНМП влияет комплекс изменений состояния организма и его метаболизма, входящих в современное понятие «метаболический синдром» (МС). Как и ДГПЖ, частота развития и выраженность МС увеличиваются с возрастом [4]. Этот факт позволяет предположить некую общность патофизиологических механизмов, лежащих в основе данных возраст-ассоциированных заболеваний. К сожалению, в России проведено недостаточно исследований по изучению влияния МС на развитие и прогрессирование ДГПЖ/СНМП, по сравнению с зарубежными данными [3].

#### **Определение, эпидемиология и патогенез метаболического синдрома**

МС является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, привлекающей все большее число специалистов различных областей — терапевтов, эндокринологов, кардиологов, гинекологов, урологов [3–5].

Известный в прошлом как синдром X, смертельный квартет и синдром инсулинорезистентности, в настоящее время МС рассматривается как каскад метаболически взаимосвязанных нарушений, к которым относят изменения в системе транспорта липидов и липопротеидов крови, а также в обмене углеводов: инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе

(НТГ), ассоциированных с висцеральным ожирением и артериальной гипертензией (АГ). Ключевым фактором в развитии МС считается ИР, а его компонентами — нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение и атерогенная дислипидемия: повышение уровней триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [6].

Распространенность МС в популяции достигает 30–40% и увеличивается с возрастом, чаще он встречается у мужчин [1]. В развитии МС и ИР важную роль играют низкая физическая активность, нерациональные диетические предпочтения, а также генетическая предрасположенность (гены инсулинового рецептора, белков-транспортёров глюкозы, ангиотензинпревращающего фермента) [4, 6]. При изучении МС многие специалисты уделяют особое внимание анализу значения ожирения при МС, и объясняется это тем фактом, что, по современным представлениям, жировая ткань рассматривается уже не только как своеобразное «депо энергии» и «амортизатор» для внутренних органов, но и как важный эндокринный компонент, способный продуцировать огромное число различных цитокинов и адипоцитокинов (АЦК), а также эстрогенов [6]. Ведущим фактором в развитии ожирения и других проявлений МС является ИР. Под этим термином понимают нарушение (снижение) нормальной реакции инсулиночувствительных тканей (мышечной, жировой ткани, гепатоцитов) на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной базальной гиперинсулиемии. ИР — самый ранний признак нарушения углеводного обмена, в дальнейшем по мере истощения секреторного аппарата бета-клеток поджелудочной железы развиваются НТГ и СД 2 типа [6].

Еще одним патогенетически важным компонентом МС является снижение уровня общего тестостерона. Достоверно известно, что частота развития и выраженность андрогенного дефицита у мужчин находятся в прямой корреляции с частотой и выраженностью ожирения, ИР, СД 2 типа. В 15-летнем исследовании MMAS (2006 г.), где оценивался риск развития МС у мужчин (группа наблюдения составила 950 человек), было установлено, что на возникновение МС влияет снижение как уровня общего тестостерона, так и уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). У мужчин с низким уровнем тестостерона риск развития МС увеличивается в 2–4 раза [7].

В Финляндии было проведено проспективное исследование 702 мужчин. В течение 11 лет наблюде-

ния у 147 пациентов с низким уровнем тестостерона развился МС, у 57 — СД 2 типа [8].

На основании данных исследований можно предположить, что низкий уровень общего тестостерона крови является независимым фактором риска развития и МС, и СД 2 типа, а андрогенный дефицит служит ранним маркером нарушений метаболизма глюкозы и инсулина [9, 10]. Таким образом, полученные результаты исследований позволяют рассматривать дефицит тестостерона как один из важных независимых компонентов МС и ДГПЖ. Следовательно, коррекция гипогонадизма у таких пациентов приобретает немаловажное значение в лечении ДГПЖ с сопутствующим МС [3].

### **Механизмы влияния метаболического синдрома на развитие и клинические проявления ДГПЖ/СНМП**

В настоящее время сформировался новый подход к пониманию этиопатогенеза ДГПЖ, основанный на доказательной междисциплинарной медицине [3, 11]. Во многих зарубежных исследованиях указывается на прямую связь между наличием МС и частотой выявления ДГПЖ, а также выраженностью СНМП [11–13].

Впервые влияние МС и его отдельных компонентов на прогрессирование симптомов инфравезикальной обструкции при ДГПЖ было выявлено J. Hammarsten и соавт. в 1998 г. Исследователи установили, что мужчины с СД 2 типа, артериальной гипертензией и дислипидемией имели более высокую медиану роста заболеваемости ДГПЖ. Авторы показали, что прогрессирование ДГПЖ непосредственно связано с повышенными цифрами диастолического артериального давления и ожирением и обратно пропорционально уровню ХС ЛПВП [14].

В 2015 г. опубликованы данные исследования, проведенного в Польше, в котором установлено, что у больных ДГПЖ признаки МС выявляются чаще по сравнению с мужчинами того же возраста, но без клинических проявлений СНМП (58% против 41%). Чаще ДГПЖ обнаруживали в группах пациентов с гипергликемией, повышенным индексом ИР, повышенным уровнем общего холестерина и ХС ЛПНП, увеличением уровня дегидроэпиандростерон-сульфата, а также при пониженных уровнях ХС ЛПВП, ГСПС и эстрадиола. Авторы делают вывод, что метаболические нарушения способны влиять на необходимость проведения хирургического лечения ДГПЖ. А для профилактики прогрессирования ДГПЖ необходимо назначать терапию, корригирующую МС [15].

В 16 наблюдениях, проведенных в Китае на мужчинах разных возрастов, в общей сложности выявлено 2224 больных с МС, из них 1895 имели ДГПЖ

[15]. При этом у больных с ДГПЖ и сопутствующим МС зарегистрировано значительное увеличение общего объема предстательной железы (на 7,37–12,93 мл) и более высокий уровень простатспецифического антигена (ПСА) общей плазмы крови (на 0,17–0,88 нг/мл) по сравнению с пациентами без МС. У больных с ДГПЖ на фоне МС отмечают более быстрое увеличение объема предстательной железы по сравнению с когортой мужчин, страдающих ДГПЖ без МС. Годовой прирост объема предстательной железы у этой группы пациентов составил 0,55–0,68 см<sup>3</sup>/год.

В другом исследовании S.Loeb и соавт. смогли показать, что у пациентов старше 60 лет с исходно большими размерами предстательной железы ее дальнейшее увеличение практически в 2 раза превышало рост простаты при ее исходно небольших размерах (2 см<sup>3</sup>/год по сравнению с 1 см<sup>3</sup>/год) [16]. Средние значения объема предстательной железы в сопоставимых по возрасту группах мужчин, по данным различных авторов, оказались выше на фоне сопутствующего МС: у мужчин с МС объем железы был на 5,27–9,27 см<sup>3</sup> больше, чем у мужчин с ДГПЖ без МС. Однако различия по уровню ПСА плазмы крови были минимальными: при наличии МС они были выше в среднем на 0,15–0,32 нг/мл [17, 18].

S.Zhao и соавт. проанализировали влияние различных компонентов, входящих в симптомокомплекс «метаболический синдром», в отношении прогрессирования ДГПЖ/СНМП у 530 мужчин. В это исследование были включены пациенты среднего возраста со средней и тяжелой степенью СНМП по шкале IPSS [19]. Согласно полученным данным, больные с МС в среднем были на несколько лет моложе, имели более низкий уровень общего тестостерона (но в пределах возрастной нормы), повышенный индекс массы тела (более 30), увеличение окружности живота и диастолического артериального давления. Также у этих пациентов выявлена гипертриглицеридемия при снижении уровня ХС ЛПВП [20]. У пациентов с МС отмечался достоверно (95%) больший объем предстательной железы (32,6 по сравнению с 23,9 см<sup>3</sup>) и концентрации ПСА плазмы крови (1,16 нг/мл по сравнению с 0,50 нг/мл), а также более выраженные СНМП, оцененные по шкале IPSS (число баллов от 20 до 35, среднее значение — 27,5) было у 14,5% исследуемых по сравнению с 0,6% в группе контроля. Различия выявлялись преимущественно в проявлении обструктивной симптоматики, в то время как выраженность ирритативных симптомов в обеих группах оказалась примерно одинаковой. Кроме этого, у больных с МС отмечали более низкие значения максимальной скорости потока мочи (Qmax)

(<10,6 мл/с) и более значительный объем остаточной мочи (>39 мл). Каждый отдельный компонент МС расценивался как независимый фактор риска более тяжелых проявлений СНМП.

В российском исследовании, проведенном И.А.Тюзиковым, С.Ю.Калинченко и соавт., сравнивали состояние предстательной железы и показатели уродинамики у больных с ДГПЖ с ожирением (1-я группа), с ожирением в сочетании с ИР (2-я группа) и с ожирением в сочетании с ИР и андрогенодефицитом (3-я группа). Контрольную группу составили пациенты с ДГПЖ без указанных гормонально-метаболических нарушений. Авторы установили, что у больных 1-й группы имелась достоверно ( $p < 0,01$ ) положительная корреляция между окружностью живота и объемом предстательной железы, а также отрицательная корреляция между окружностью живота и уровнем общего тестостерона плазмы крови. У мужчин 2-й группы обнаружили позитивную корреляцию между окружностью живота и уровнем инсулина плазмы крови. В 3-й группе выявлены наибольшие размеры предстательной железы и количество остаточной мочи по сравнению с двумя предыдущими. В целом у 63,7% пациентов с ДГПЖ на фоне ожирения отмечалась никтурия. В контрольной группе никтурия выявлялась лишь в 23,3% (7/30) наблюдений, и во всех случаях речь шла не более чем об однократном ночном мочеиспускании. Авторы сделали заключение, что такие компоненты МС, как ожирение, ИР и андрогенный дефицит, ускоряют развитие клинических проявлений ДГПЖ, и их действие может реализовываться как по отдельности, так и совместно, что вызывает наибольший негативный эффект [11].

В исследовании, проведенном Т.К.Янг и соавт., включавшем 708 мужчин от 45 лет и старше, было подтверждено, что МС оказывает достоверно ( $p < 0,05$ ) отрицательное влияние на клинические проявления СНМП, включая симптомы опорожнения и накопления. Это воздействие оказалось наиболее выраженным у пациентов с увеличенным объемом предстательной железы [21].

В исследовании J.E.Wang и соавт., в котором приняли участие 530 мужчин, у 51,5% пациентов был выявлен МС, а у 47% — СНМП. Была отмечена значительная связь между МС и СНМП ( $p < 0,001$ ) [16]. Необходимость лечения СНМП возрастала с увеличением числа присутствующих компонентов МС. Также отмечена положительная корреляция выраженности МС с выраженностью СНМП, оцененной по шкале IPSS. При многофакторном анализе каждый компонент МС (кроме ХС ЛПВП) расценивался как независимый фактор риска высокой степени IPSS и необходимости лечения СНМП. Ме-

таболический синдром положительно коррелировал с увеличенным объемом простаты. Авторы делают вывод, что, корректируя каждый из компонентов МС, можно добиться положительных результатов и в лечении СНМП при ДГПЖ.

Однако если в отношении влияния МС на рост объема предстательной железы существенных разногласий не наблюдается, то в отношении влияния МС на выраженность СНМП и качество мочеиспускания выводы расходятся. Одни авторы отмечают более высокие баллы по шкале IPSS у больных с ДГПЖ и сопутствующим МС, другие достоверных различий у данной группы пациентов не видят и утверждают, что причиной развития СНМП у таких больных является только ДГПЖ [22, 23]. Но даже в их наблюдениях выявлена позитивная корреляция между выраженностью СНМП и гипергликемией [22, 23].

O.Telli и соавт. провели сравнение распределения пациентов по выраженности расстройств мочеиспускания по шкале IPSS: со слабо (0–7 баллов), умеренно (8–20 баллов) и сильно выраженными (>20 баллов) СНМП в группах больных с ДГПЖ и МС и ДГПЖ без метаболических нарушений [24]. Исследователи не обнаружили существенных различий между данными группами. Также не было зарегистрировано различий по частоте выявления таких компонентов МС, как уровень холестерина, глюкозы натощак, ЛПНП и ТГ, т.е. именно тех показателей, которые являются существенными предикторами негативного влияния МС на ДГПЖ/СНМП [24]. Аналогично M. Gacci и соавт. и некоторые другие исследователи не обнаружили различий по сумме баллов IPSS и ирритативным расстройствам у больных с МС и без него, хотя средний объем предстательной железы был, очевидно, выше у пациентов с МС [25].

Эпидемиологические взаимосвязи между МС, андрогенным дефицитом и ДГПЖ неслучайны и явно позволяют заподозрить общие патогенетические механизмы этих нозологий [19, 21–23, 26, 27].

В многочисленных исследованиях показана патофизиологическая роль андрогенного дефицита и МС в возникновении ДГПЖ и прогрессировании данной патологии, в реализации которой участвует множество механизмов: системная симпатическая гиперактивность, активация системы простатических 5 $\alpha$ -редуктаз, простатическая эндотелиальная и мионейроэпителиальная дисфункция, регионарная вазоконстрикция, гипоксия, ишемия, развитие тазовой простатической автономной нейропатии, системное хроническое низкоинтенсивное воспаление [28–32]. В то же время именно андрогенный дефицит способен к прогрессированию с увеличением возраста пациента ровно так же, как МС и ДГПЖ [16–18].

И.А.Тюзиков и соавт. считают, что тесные патогенетические связи ДГПЖ и МС у мужчин в настоящее время можно считать абсолютно доказанными, так как этот факт нашел подтверждение в мета-анализе по данной проблематике [33]. В настоящее время получены многочисленные данные, демонстрирующие выраженные патогенетические взаимодействия МС и андрогенного дефицита (гипогонадизма) у мужчин [25].

Результаты отечественного исследования [33] показали, что разнообразные нарушения мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ, имеющих такие компоненты МС, как ожирение и ИР, а также андрогенный дефицит, обусловлены не только увеличением размеров предстательной железы (инфравезикальной обструкцией), но и нарушением сократительной способности детрузора вследствие нарушения его метаболизма и энергетики в неблагоприятных гормонально-метаболических условиях (метаболическая цистопатия). Авторы сделали заключение, что низкий уровень свободного тестостерона (возрастной андрогенный дефицит), тесно связанный с компонентами МС, является критическим и ранним предиктором нарушений анатомо-функционального состояния пузырьно-уретрально-простатического сегмента вследствие общего и местного гормонально-метаболического дисбаланса [11]. Следовательно, именно возрастной андрогенный дефицит можно рассматривать как один из предполагаемых ключевых патофизиологических механизмов реализации негативного влияния различных компонентов МС на предстательную железу [25].

Выявлена связь между выраженностью СНМП и наличием МС у мужчин-европейцев, тогда как у мужчин азиатской популяции такой зависимости не отмечается [20]. В ряде проведенных эпидемиологических исследований показано, что на риск развития ДГПЖ, СНМП и МС влияет не столько принадлежность к той или иной расе, а в большей степени образ жизни и питания [20, 34].

У больных ДГПЖ с МС отмечается ускоренный рост предстательной железы и различные метаболические нарушения внутри детрузора, что, вероятно, связано с особенностями гормонального состояния у этих больных, а также с различными митогенными факторами, входящими в компоненты МС [20, 35].

Изучению вопроса влияния МС на ДГПЖ посвящено экспериментальное исследование, проведенное в 2016 г. В.И.Кирпатовским и соавт. Опыт проводился на половозрелых крысах-самцах. У половины животных моделировали МС, используя высококалорийную диету. Другая половина крыс являлась контролем. Исследование показало, что в крови у крыс с МС происходит достоверное снижение уровня как

общей фракции тестостерона, так и дигидротестостерона, однако в ткани предстательной железы уровень этих гормонов достоверно повышался. Тканевая концентрация общего тестостерона возросла почти в 2 раза, а дигидротестостерона — более чем в 3 раза. Уровень эстрадиола в крови крыс с МС был ниже нормы, что вело к возрастанию соотношения андрогены/эстрогены. Гипергликемия сочеталась с увеличением концентрации инсулина в плазме крови, что свидетельствовало о развитии ИР. Гистологическое исследование предстательной железы крыс с МС показало картину железистой гиперплазии с очагами низкой простатической интраэпителиальной неоплазии, сочетающуюся с очагами атрофии ацинусов, а в мочевом пузыре выявлена гипертрофия мышечного слоя разной степени. Авторы делают вывод, что инсулин является мощным стимулятором пролиферации и может играть существенную роль в формировании ДГПЖ при сопутствующем МС. Поэтому у крыс с МС были выявлены ухудшение кровоснабжения тазовых органов и признаки хронической ишемии, что может являться одной из причин усиления пролиферации клеток предстательной железы и развития дисфункции мочевого пузыря [35].

Причиной ухудшения кровоснабжения тазовых органов может быть развитие артериальной гипертензии и атеросклероза магистральных артерий и возникновение эндотелиальной дисфункции, приводящей к усилению вазоконстрикторных воздействий, что нередко наблюдается при МС [35]. Не менее важным фактором может являться снижение концентрации общего тестостерона крови, обладающего прямыми вазодилатирующими свойствами [36, 37]; снижение его концентрации в крови может повышать тонус артериол, снабжающих тазовые органы, что было доказано в более ранних экспериментальных исследованиях на кроликах [38].

Как известно, хроническая ишемия стимулирует пролиферацию клеток, в том числе и клеток стромы предстательной железы; длительная гипоксия органа ведет к склерозированию как предстательной железы, так и мочевого пузыря [39]. С другой стороны, ишемия может являться причиной повышения активности 5 $\alpha$ -редуктазы, переводящей тестостерон в биологически более активный метаболит — дигидротестостерон, поскольку кофактором этого фермента является НАДФН+, концентрация которого при ишемии возрастает. Действие основных ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы (финастерида, дутастерида) основано как раз на связывании НАДФН+-ферментного комплекса, что блокирует трансформацию тестостерона в дигидротестостерон [40].

В.И.Кирпатовский и соавт. констатируют, что механизм возрастания концентрации андрогенов

в ткани простаты на фоне снижения их концентрации в крови при МС остается неясным, но не исключается связь с метаболическими нарушениями в результате тканевой гипоксии [35].

Гиперинсулинемия является не менее важным фактором, вызывающим формирование и прогрессию ДГПЖ, особенно в условиях имеющегося андрогенного дефицита [41, 42]. Помимо прямого митогенного действия, инсулин может стимулировать пролиферацию клеток предстательной железы опосредованно через другие метаболиты. Показано, что гиперинсулинемия стимулирует синтез инсулиноподобного фактора роста в печени, являющегося митогеном с антиапоптозным фактором, который также ведет к увеличению размеров предстательной железы. Стромально-эпителиальные взаимодействия играют важнейшую роль в росте клеток предстательной железы и прогрессировании ДГПЖ [43, 44]. Также имеются данные, что инсулин способен усиливать пролиферативное действие тестостерона на предстательную железу, так как в экспериментах на кастрированных крысах индукция МС с гиперинсулинемией не вызывала гиперплазии простаты [45].

Авторы исследования [35] делают вывод, что в развитии ДГПЖ при МС участвуют как минимум 3 фактора — хроническая ишемия, усиление тканевых андрогенных воздействий и гиперинсулинемия.

На пролиферативную активность клеток предстательной железы может влиять не только изменение уровня андрогенов, но и изменение баланса андрогены/эстрогены, а также биодоступности половых гормонов. По данным A.Ryl и соавт. [15], взаимосвязь между МС и развитием ДГПЖ во многом обусловлена изменением уровня эстрадиола и снижением концентрации ГСПС, что способствует нарушению гормонального баланса. Эстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERMs) способны оказывать влияние на пролиферацию клеток предстательной железы. Имеются данные о возрастании абсолютного или относительного содержания эстрогенов в крови пожилых мужчин, в том числе с МС [46], а также в крови животных с искусственно вызванным МС. При этом эстрогены блокируют вазодилатацию, вызываемую тестостероном [46], и способны потенцировать пролиферацию клеток предстательной железы, вызываемую андрогенами; это может реализоваться через  $\alpha$ -рецепторы эстрогенов [47].

По мнению многих исследователей, основными патогенетическими факторами, ведущими к формированию ДГПЖ и сопутствующих расстройств мочеиспускания, считаются нарушение баланса половых гормонов, развитие хронической ишемии тазовых

органов, нарушение углеводного и липидного обменов, что в итоге ведет к формированию низкоинтенсивной хронической воспалительной реакции, стимулирующей пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток предстательной железы и нарушению функции детрузора [28–32, 48–51]. Эти вопросы требуют более детального изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее ДГПЖ рассматривалась как главная причина СНМП у мужчин. Сегодня патогенез данного заболевания считается мультифакторным [27]. К настоящему времени накоплена огромная научно-практическая база, свидетельствующая о существенной роли системных гормонально-метаболических нарушений (возрастной андрогенный дефицит, МС, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и др.), инициирующих хроническое прогрессирование ДГПЖ в случае отсутствия их адекватной коррекции [25, 52, 53]. Полученные выводы позволяют рассматривать доброкачественную гиперплазию не как локальное заболевание предстательной железы, а как новое системное метаболическое заболевание с общими и местными факторами риска возникновения и прогрессирования, которые необходимо своевременно выявлять и активно корректировать в ходе любой фармакотерапии, как патогенетической, так и профилактической [25, 45, 54, 55].

Различные компоненты МС независимо друг от друга способны оказывать влияние на более выраженное прогрессирование ДГПЖ/СНМП по сравнению с развитием этого заболевания у мужчин без метаболических расстройств. Независимо от их воздействия на различные звенья патогенеза, в конечном итоге они замыкаются на клеточных механизмах стимуляции пролиферации на уровне рецепторов, сигнальных молекул или митогенов и антиапоптогенов. При этом андрогенный дефицит способен усиливать патологические процессы в предстательной железе за счет опосредованных механизмов, связанных с нарушением интраорганной гемодинамики, андроген/эстрогенного дисбаланса, взаимодействия с эффектами инсулина и участия в формировании хронического низкоинтенсивного воспаления в предстательной железе [20, 35, 56, 57]. В связи с более низкой эффективностью хирургического и медикаментозного лечения больных ДГПЖ с сопутствующим МС по сравнению с пациентами без метаболических нарушений требуется персонализация терапии с учетом выявленных особенностей патогенеза данного коморбидного состояния.

## Список литературы

- Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2008 May;179 (5 Suppl): S75–80. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.141.
- Аполихин О. И., Сивков А. В., Москалева Н. Г., Солнцева Т. В., Комарова В. А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014; (2):4–10.
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Ворслов Л.О., Фомин А.М., Тишова Ю.А. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии. *Consilium Medicum.* 2012;14 (7):19–24.
- Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2001 Feb;39 (2):151–8. DOI: 10.1159/000052430
- Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94 (6):1853–78. DOI: 10.1210/jc.2008–2291.
- Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51 (3):302–12.
- Gorbachinsky I. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. *Rev Urol.* 2010;12 (4):157–80.
- Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormonebinding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2004 May;6 (3):208–15. DOI: 10.1111/j.1462–8902.2004.00335.x
- Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96 (9):2898–903. DOI: 10.1210/jc.2011–0435
- Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol.* 2016 Feb;13 (2):108–19. DOI: 10.1038/nrurol.2015.301.
- Тюзиков И. А., Греков Е. А., Калинченко С. Ю. Варианты клинического течения и морфометрических параметров доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом. *Урология.* 2015;5:66–9.
- Zhang X, Zong X, Liu Y, Dong L, Zhao X, Qu X. Impact of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia in elderly Chinese men. *Urol Int.* 2014;93 (2):214–9. DOI: 10.1159/000357760.
- Yin Z, Yang JR, Rao JM, Song W, Zhou KQ. Association between benign prostatic hyperplasia, body mass index and metabolic syndrome in Chinese men. *Asian J Androl.* 2015 Sep-Oct;17 (5):826–30. DOI: 10.4103/1008–682X.148081.
- Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, Mellstrom D. Components of metabolic syndrome — risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998 Mar;1 (3):157–162. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500221
- Ryl A, Rotter I, Miazgowski T, Slejowski M, Dolegowska B, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Oct 29;7:94. DOI: 10.1186/s13098–015–0089–1
- Wang JE, Fu YY, Kang DY. The association between metabolic syndrome and characteristics of benign prostatic hyperplasia. A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95 (19) :e3243. DOI: 10.1097/MD.0000000000003243.
- Loeb S, Kettermann A, Carter HB, Ferrucci L, Mettr EJ, Walsh PC. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol.* 2009 Oct;182 (4):1458–62. DOI: 10.1016/j.juro.2009.06.047.
- Pan JH, Jiang C, Luo R, Zhou X. Association of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients of different age decades. *Urol Int.* 2014;93 (1):10–6. DOI: 10.1159/000354026.
- Zhao S, Chen C, Chen Z, Xia M, Tang J, Shao S, Yan Y. Relationship between metabolic syndrome and predictors for clinical benign prostatic hyperplasia progression and International Prostate Symptoms Score in patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urol J.* 2016 Jun 28;13 (3):2717–26.
- Кирпатовский В.И., Фролова Е.В., Надточий О.Н., Чочуев О.С., Казаченко А.В. Андрогенный дефицит и прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных с метаболическим синдромом: нет ли противоречия? *Андрология и генитальная хирургия.* 2017;18 (3):10–9. DOI: 10.17650/2070–9781–2017–18-3–10–19
- Yang TK, Hsieh JT, Chen SC. Metabolic syndrome associated with reduced lower urinary tract symptoms in middle-aged men receiving health checkup. *Urology.* 2012 Nov;80 (5):1093–7. DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.002.
- Laven BA, Orsini N, Andersson SO, Johansson JE, Gerber GS, Wolk A. Birth weight, abdominal obesity and the risk of lower urinary tract symptoms in a population based study of Swedish men. *J Urol.* 2008 May;179 (5):1891–5; discussion 1895–6. DOI: 10.1016/j.juro.2008.01.029
- Hadhsheno MA, Mellstrom D, Peeter R, Hammarsten J, Lorentzon M, Sundh V, et al. Lower urinary tract symptoms are associated with low level of serum serotonin, high level of adiponectin and fasting glucose and benign prostatic enlargement. *Scand J Urol* 2015; 49 (2):155–161. DOI: 10.3109/21681805.2014.936405.
- Telli O, Demirbas A, Kabar M, Karagoz MA, Sarici H, Resorlu B. Does metabolic syndrome or its components correlate with lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients? *Nephrourol Mon.* 2015 May 23;7 (3) :e27253. DOI: 10.5812/numonthly.7 (3)2015.27253.
- Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, Gouvello A, Desgrandchamps F. Association between metabolic syndrome and severity lower urinary tract symptoms (LUTS): an observation study in



- a 4666 European men cohort. *BJU Int.* 2015 Jul;116 (1):124–30. DOI: 10.1111/bju.12931.
26. Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *BJU Int.* 2015 Jan;115 (1):24–31. DOI: 10.1111/bju.12728.
27. Oelke M, Bachmann A, Descoteaux A, et al. Guideline on management of male low urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). *EAU 2012*, 74 p.
28. DiBello JR, Ioannou C, Rees J, Challacombe B, Maskell J, Choudhury N, Kastner C, Kirby M. The prevalence of metabolic syndrome and its components amongst men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large, cross-sectional, UK epidemiological study. *BJU Int* 2016; 17 (5):801–8. DOI: 10.1111/bju.13334
29. Ryl A, Rotter I, Slojewski M, Dolegowska B, Grabowska M, Baranowska-Bosiacka I, Laszczynska M. Hormone concentration, metabolic disorders and immunoexpression of androgen and estrogen-alpha receptors in men with benign prostatic hyperplasia and testosterone deficiency syndrome. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015;53 (3):227–35. DOI: 10.5603/fhc.a2015.0026
30. He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, Gupta S. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational risks. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016 Mar;19 (1):7–13. DOI: 10.1038/pcan.2015.43
31. Doğan Y, Uruç F, Aras B, Şahin A, Kıvrak M, Ürkmez A, Güner ND, Aydın S. The relationships between metabolic syndrome, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Turk J Urol.* 2015 Mar;41 (1):7–12. DOI: 10.5152/tud.2015.99997
32. Zou C, Gong D, Fang N, Fan Y. Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients. *World J Urol.* 2016 Feb;34 (2):281–9. DOI: 10.1007/s00345-015-1626-0
33. Тюзиков И.А., Братчиков О.И., Михайлов Д.В., Шумакова Е.А., Чураев С.А. Роль возрастного андрогенного дефицита в патогенезе аденомы предстательной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016;1:14–18.
34. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:329456. DOI: 10.1155/2014/329456.
35. Кирилатовский В.И., Чочуев О.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Кудрявцева Л.В., Фролова Е.В., Казаченко А.В. Экспериментально вызванный метаболический синдром у крыс: патогенез развития ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2016;4:32–7.
36. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, Yamanaka H. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. *Urol Res.* 2004 Feb;32 (1):44–8. DOI: 10.1007/s00240-003-0375-5
37. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedito S, Martinez AC, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. *Life Sci.* 2008 Oct 10;83 (15–16):569–73. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.08.009.
38. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol.* 2012 Jan;212 (1):71–84. DOI: 10.1530/JOE-11-0289
39. Azadzi KM, Radisavljevic ZM, Golabek T, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol.* 2010 Jan;183 (1):362–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.103.
40. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol.* 2012;2012:530121. DOI: 10.1155/2012/530121.
41. Vikram A, Jena G, Ramarao P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: the connection. *Eur J Pharmacol.* 2010 Sep 1;641 (2–3):75–81. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.05.042.
42. Balhara B, Burkart A, Topcu V, Lee YK, Cowan C, Kahn CR, Patti ME. Severe insulin resistance alters metabolism in mesenchymal progenitor cells. *Endocrinology.* 2015 Jun;156 (6):2039–48. DOI: 10.1210/en.2014-1403
43. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation.* 2011 Nov-Dec;82 (4–5):261–71. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.004.
44. Ceylan C, Serel A, Doluoglu OG, Armagan A, Yiiksel S. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia: a controlled study. *Urol J.* 2014 Jan 4;10 (4):1067–71.
45. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol.* 2009 Aug;182 (2):616–24; discussion 624–5. DOI: 10.1016/j.juro.2009.04.025.
46. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation.* 2011 Nov-Dec;82 (4–5):184–99. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.006.
47. Wu JH, Jiang XR, Liu GM, Liu XY, He GL, Sun ZY. Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats. *Toxicol Ind Health.* 2011 Oct;27 (9):810–9. DOI: 10.1177/0748233711399310
48. McLaren ID, Jerde TJ, Bushman W. Role of interleukins, IGF and stem cells in BPH. *Differentiation.* 2011 Nov-Dec;82 (4–5):237–43. DOI: 10.1016/j.diff.2011.06.001
49. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Santi R, Corona G, Morelli A, et al. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation. *Prostate.* 2013 Jun;73 (8):789–800. DOI: 10.1002/pros.22623
50. Gacci M, Vignozzi L, Sebastianelli A, Salvi M, Giannesi C, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *P Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Mar;16 (1):101–6. DOI: 10.1038/pcan.2012.44
51. Azadzi KM, Chen BG, Radisavljevic ZM, Siroky MB. Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder. *J Urol.* 2011 Nov;186 (5):2115–22. DOI: 10.1016/j.juro.2011.06.047.
52. Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Talaei A, Moradi A, Rafiee M, et

al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol.* 2014 Dec;55 (12):814–20. DOI: 10.4111/kju.2014.55.12.814.

53. Espinosa G, Esposito R, Kazzazi A, Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol.* 2013 Aug;20 (4):6820–5.

54. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:329456. DOI: 10.1155/2014/329456

55. Demir O, Akgul K, Akar Z. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and met-

abolic syndrome. *Aging Male.* 2009 Mar;12 (1):29–34. DOI: 10.1080/13685530902777425.

56. Sener NC, Zengin K, Ozturk U, Bas O, Ercil H, Ekici M, Evliyaoğlu Y, Imamoglu MA. The impact of metabolic syndrome on the outcomes of transurethral resection of the prostate. *J Endourol.* 2015 Mar;29 (3):340–3. DOI: 10.1089/end.2014.0562

57. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Греков Е.А. Влияние компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2012;3:39–47.

## References

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2008 May;179 (5 Suppl): S75–80. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.141.

2. Apolikhin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, Solntseva TV, Komarova VA. Analysis of the urological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012) according to the official statistics. *Experimental and Clinical Urology.* 2014; (2):4–10. (In Russian).

3. Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA, Grekov EA, Vorslov LO, Fomin AM, Tishova YuA. Metabolicheskii sindrom i dobrokachestvennaya giperplaziya predstate'noi zhelezy: edinstvo patofiziologicheskikh mekhanizmov i novye perspektivy patogeneticheskoi terapii. *Consilium Medicum.* 2012;14 (7):19–24. (In Russian).

4. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2001 Feb;39 (2):151–8. DOI: 10.1159/000052430

5. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94 (6):1853–78. DOI: 10.1210/jc.2008–2291.

6. Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51 (3):302–12. (In Russian).

7. Gorbachinsky I. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. *Rev Urol.* 2010;12 (4):157–80.

8. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormonebinding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2004 May;6 (3):208–15. DOI: 10.1111/j.1462–8902.2004.00335.x

9. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96 (9):2898–903. DOI: 10.1210/jc.2011–0435

10. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol.* 2016 Feb;13 (2):108–19. DOI: 10.1038/nrurol.2015.301.

11. Tyuzikov IA, Grekov EA, Kalinchenko SYu. Features of clinical

course and morphometric parameters of benign prostatic hyperplasia in men with metabolic syndrome and androgen deficiency. *Urology.* 2015;5:66–9. (In Russian).

12. Zhang X, Zong X, Liu Y, Dong L, Zhao X, Qu X. Impact of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia in elderly Chinese men. *Urol Int.* 2014;93 (2):214–9. DOI: 10.1159/000357760.

13. Yin Z, Yang JR, Rao JM, Song W, Zhou KQ. Association between benign prostatic hyperplasia, body mass index and metabolic syndrome in Chinese men. *Asian J Androl.* 2015 Sep-Oct;17 (5):826–30. DOI: 10.4103/1008–682X.148081.

14. Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, Mellstrom D. Components of metabolic syndrome — risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998 Mar;1 (3):157–162. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500221

15. Ryl A, Rotter I, Miazgowski T, Srojowski M, Dolegowska B, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Oct 29;7:94. DOI: 10.1186/s13098–015–0089–1

16. Wang JE, Fu YY, Kang DY. The association between metabolic syndrome and characteristics of benign prostatic hyperplasia. A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95 (19):e3243. DOI: 10.1097/MD.0000000000003243.

17. Loeb S, Kettermann A, Carter HB, Ferrucci L, Mettr EJ, Walsh PC. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol.* 2009 Oct;182 (4):1458–62. DOI: 10.1016/j.juro.2009.06.047.

18. Pan JH, Jiang C, Luo R, Zhou X. Association of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients of different age decades. *Urol Int.* 2014;93 (1):10–6. DOI: 10.1159/000354026.

19. Zhao S, Chen C, Chen Z, Xia M, Tang J, Shao S, Yan Y. Relationship between metabolic syndrome and predictors for clinical benign prostatic hyperplasia progression and International Prostate Symptoms Score in patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urol J.* 2016 Jun 28;13 (3):2717–26.

20. Kirpatovskiy VI, Frolova EV, Nadtochiy ON, Chochuev OS, Kazachenko AV. Androgen deficiency and progression of benign prostatic hyperplasia in patients with metabolic syndrome: is there any controversy? *Andrology and Genital Surgery.* 2017;18 (3):10–9. DOI: 10.17650/2070–9781–2017–18–3–10–19 (In Russian).

21. Yang TK, Hsieh JT, Chen SC. Metabolic syndrome associated with reduced lower urinary tract symptoms in middle-aged men receiving health checkup. *Urology*. 2012 Nov;80 (5):1093–7. DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.002.
22. Laven BA, Orsini N, Andersson SO, Johansson JE, Gerber GS, Wolk A. Birth weight, abdominal obesity and the risk of lower urinary tract symptoms in a population based study of Swedish men. *J Urol*. 2008 May;179 (5):1891–5; discussion 1895–6. DOI: 10.1016/j.juro.2008.01.029
23. Hadhsheno MA, Mellstrom D, Peeter R, Hammarsten J, Lorentzon M, Sundh V, et al. Lower urinary tract symptoms are associated with low level of serum serotonin, high level of adiponectin and fasting glucose and benign prostatic enlargement. *Scand J Urol* 2015; 49 (2):155–161. DOI: 10.3109/21681805.2014.936405.
24. Telli O, Demirbas A, Kabar M, Karagoz MA, Sarici H, Resorlu B. Does metabolic syndrome or its components correlate with lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients? *Nephrourol Mon*. 2015 May 23;7 (3 ):e27253. DOI: 10.5812/numonthly.7 (3)2015.27253.
25. Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, Gouvello A, Desgrandchamps F. Association between metabolic syndrome and severity lower urinary tract symptoms (LUTS): an observation study in a 4666 European men cohort. *BJU Int*. 2015 Jul;116 (1):124–30. DOI: 10.1111/bju.12931.
26. Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and metaanalysis. *BJU Int*. 2015 Jan;115 (1):24–31. DOI: 10.1111/bju.12728.
27. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. Guideline on management of male low urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). *EAU 2012*, 74 p.
28. DiBello JR, Ioannou C, Rees J, Challacombe B, Maskell J, Choudhury N, Kastner C, Kirby M. The prevalence of metabolic syndrome and its components amongst men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large, cross-sectional, UK epidemiological study. *BJU Int* 2016; 17 (5):801–8. DOI: 10.1111/bju.13334
29. Ryl A, Rotter I, Slojewski M, Dolegowska B, Grabowska M, Baranowska-Bosiacka I, Laszczynska M. Hormone concentration, metabolic disorders and immunoexpression of androgen and estrogen-alpha receptors in men with benign prostatic hyperplasia and testosterone deficiency syndrome. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015;53 (3):227–35. DOI: 10.5603/fhc.a2015.0026
30. He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, Gupta S. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational risks. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Mar;19 (1):7–13. DOI: 10.1038/pcan.2015.43
31. Doğan Y, Uruç F, Aras B, Şahin A, Kıvrak M, Ürkmez A, Güner ND, Aydın S. The relationships between metabolic syndrome, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Turk J Urol*. 2015 Mar;41 (1):7–12. DOI: 10.5152/tud.2015.99997
32. Zou C, Gong D, Fang N, Fan Y. Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients. *World J Urol*. 2016 Feb;34 (2):281–9. DOI: 10.1007/s00345–015–1626–0
33. Tyuzikov IA, Bratchikov OI, Michajlov DV, Schumakova EA, Churaev SA. The role of age-related androgen deficiency in the pathogenesis of prostate adenoma. *Pacific Medical Journal*. 2016;1 (63):14–18. (In Russian).
34. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:329456. DOI: 10.1155/2014/329456.
35. Kirpatovskiy VI, Chochuev OS, Golovanov SA, Drozhzheva VV, Kudryavtseva LV, Frolova EV, Kazachenko AV. Experimentally induced metabolic syndrome in rats: the pathogenesis of the development of benign prostatic hyperplasia and urination disorders. *Experimental and Clinical Urology*. 2016;4:32–7. (In Russian).
36. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, Yamanaka H. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. *Urol Res*. 2004 Feb;32 (1):44–8. DOI: 10.1007/s00240–003–0375–5
37. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedito S, Martinez AC, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. *Life Sci*. 2008 Oct 10;83 (15–16):569–73. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.08.009.
38. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol*. 2012 Jan;212 (1):71–84. DOI: 10.1530/JOE-11–0289
39. Azadzi KM, Radisavljevic ZM, Golabek T, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol*. 2010 Jan;183 (1):362–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.103.
40. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme famil: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol*. 2012;2012:530121. DOI: 10.1155/2012/530121.
41. Vikram A, Jena G, Ramarao P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: the connection. *Eur J Pharmacol*. 2010 Sep 1;641 (2–3):75–81. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.05.042.
42. Balhara B, Burkart A, Topcu V, Lee YK, Cowan C, Kahn CR, Patti ME. Severe insulin resistance alters metabolism in mesenchymal progenitor cells. *Endocrinology*. 2015 Jun;156 (6):2039–48. DOI: 10.1210/en.2014–1403
43. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*. 2011 Nov-Dec;82 (4–5):261–71. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.004.
44. Ceylan C, Serel A, Doluoglu OG, Armagan A, Yiiksel S. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia: a controlled study. *Urol J*. 2014 Jan 4;10 (4):1067–71.
45. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol*. 2009 Aug;182 (2):616–24; discussion 624–5. DOI: 10.1016/j.juro.2009.04.025.

46. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011 Nov-Dec;82 (4–5):184–99. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.006.
47. Wu JH, Jiang XR, Liu GM, Liu XY, He GL, Sun ZY. Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats. *Toxicol Ind Health*. 2011 Oct;27 (9):810–9. DOI: 10.1177/0748233711399310
48. McLaren ID, Jerde TJ, Bushman W. Role of interleukins, IGF and stem cells in BPH. *Differentiation*. 2011 Nov-Dec;82 (4–5):237–43. DOI: 10.1016/j.diff.2011.06.001
49. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Santi R, Corona G, Morelli A, et al. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation. *Prostate*. 2013 Jun;73 (8):789–800. DOI: 10.1002/pros.22623
50. Gacci M, Vignozzi L, Sebastianelli A, Salvi M, Giannessi C, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *P Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013 Mar;16 (1):101–6. DOI: 10.1038/pcan.2012.44
51. Azadzi KM, Chen BG, Radisavljevic ZM, Siroku MB. Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder. *J Urol*. 2011 Nov;186 (5):2115–22. DOI: 10.1016/j.juro.2011.06.047.
52. Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Talaei A, Moradi A, Rafiee M, et al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol*. 2014 Dec;55 (12):814–20. DOI: 10.4111/kju.2014.55.12.814.
53. Espinosa G, Esposito R, Kazzazi A, Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol*. 2013 Aug;20 (4):6820–5.
54. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:329456. DOI: 10.1155/2014/329456
55. Demir O, Akgul K, Akar Z. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2009 Mar;12 (1):29–34. DOI: 10.1080/13685530902777425.
56. Sener NC, Zengin K, Ozturk U, Bas O, Ercil H, Ekici M, Evliyoglu Y, Imamoglu MA. The impact of metabolic syndrome on the outcomes of transurethral resection of the prostate. *J Endourol*. 2015 Mar;29 (3):340–3. DOI: 10.1089/end.2014.0562
57. Tyuzikov IA, Martov AG, Grekov EA. The correlation of metabolic syndrome components and hormonal disorders in prostate diseases pathogenesis. *Experimental and Clinical Urology*. 2012;3:39–47. (In Russian).

#### Информация об авторах:

Филимонов Виктор Борисович, д.м.н., заведующий кафедрой урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», главный врач ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11»

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Васин Роман Викторович, к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по хирургической помощи и организационной работе ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11»

Панченко Виталий Николаевич, аспирант кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### Information about authors:

Victor B. Filimonov, MD, PhD, DSc, head of the department of urology and nephrology, I. Pavlov Ryzan State Medical University of The Ministry of health of the Russian Federation, professor of urology, oncology and radiology department FHC MD Medical Institute RUDN University, chief physician of Municipal Clinical Hospital № 11

Andrey A. Kostin, MD, PhD, DSc, professor, head of department of urology, oncology and radiology of FAS, FHC MD Medical Institute RUDN University; first deputy general director National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Roman V. Vasin, MD, PhD, associate professor of urology and nephrology department, I. Pavlov Ryzan State Medical University of The Ministry of health of the Russian Federation, associate professor of urology, oncology and radiology, FHC MD Medical Institute RUDN University, deputy chief physician for surgical care and organizational work, Municipal Clinical Hospital №11

Vitaly N. Panchenko, post-graduate student of urology and Nephrology Department, FSBEU HE «I. Pavlov Ryzan state medical University» of The Ministry of health of the Russian Federation