

# Нарушение функции нижних мочевых путей у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом

**В.Ю. Старцев<sup>1</sup>, Н.В. Иванов<sup>2</sup>, В.А. Дударев<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра эндокринологии имени академика В.Г.Баранова

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра факультетской хирургии с курсом урологии

## Сведения об авторах:

Старцев В.Ю. – д.м.н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: doc.urolog@gmail.com  
Startsev V.Yu. – Dr. Sci., Professor of Department of Oncology, Childs Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: doc.urolog@gmail.com

Иванов Н.В. – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России; e-mail: baltic.forum@gmail.com

Ivanov N.V. – PhD, associate professor of the Department of Endocrinology named after acad. V.G. Baranov of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: baltic.forum@gmail.com

Дударев В.А. – ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», e-mail: dudarev94@gmail.com  
Dudarev V.A. – Assistant of the Department of Faculty Surgery with a course of urology of the Chita State Medical Academy, e-mail: dudarev94@gmail.com

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП), согласно определению Европейской Ассоциации Урологов ([13]), представляют собой расстройства мочеиспускания, включающие учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, ноктурию, уменьшение скорости потока мочи, постмикционный дриблинг. Наиболее распространенной причиной СНМП у мужчин пожилого возраста является увеличение размеров предстательной железы (ПЖ) и прогрессирование доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ДГПЖ) [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, возраст – один из основных постоянных факторов риска развития СНМП [2].

Метаболический синдром (МС) представляет собой синдромокомплекс из множества взаимосвязанных факторов: висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз со слабовыраженным воспалением.

Свидетельством асептического воспаления служит повышение уровней неспецифических воспалительных маркеров, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО), С-реактивный протеин. Необходимо также отметить, что компоненты МС имеют отрицательную корреляцию с уровнем сывороточного тестостерона (Т) [3-5]. Согласно данным многочисленных исследований, именно компоненты МС, такие как висцеральное ожирение, ИР и воспаление создают условия для снижения уровня тестостерона (Т) в крови с возрастом [6-8].

Существуют научные данные, свидетельствующие о том, что МС ассоциируется не только с нефролитиазом, ДГПЖ, эректильной дисфункцией, бесплодием, но также с развитием и прогрессированием СНМП [9]. Еще в 1998 г. J.R. Keast и R.J. Saunders на моделях животных показали, что Т вызывает прямое и косвенное воздействие на нервные узлы, участвующие в регуляции функций мочевого пузыря и поэтому роль Т в регуляции акта мочеиспускания следует рассмотреть особо [10].

Эти метаболические изменения в организме мужчины могут способствовать прогрессирующей ишемии тазовых органов [9,11]. Возможно, эти изменения лежат в основе развития СНМП. Кроме того, гипогонадизм приводит к снижению активности эндотелиальной NO-синтетазы и продукции оксида азота (NO). В свою очередь это повышает активность эндотелина и Rho-киназы, что также может способствовать прогрессированию СНМП.

Абдоминальное ожирение – ведущий компонент МС, ассоциировано с риском развития ДГПЖ и СНМП [12-14]. Такой тип ожирения может неблагоприятно влиять на тяжесть СНМП, независимо от размеров ПЖ, о чем свидетельствует прогрессирование СНМП у мужчин с высоким индексом массы тела (ИМТ) и объемом талии после проведенной аденомэктомии [15,16]. Возможно, что ожирение и часто сопутствующая дислипидемия, патогенетически связаны с развитием и прогрессированием дисфункции нижних мочевых путей [17]. По сообщению V. Kupelian и соавт. при МС выявляется ухудшение

СНМП, что оценивают по шкале ирритативных симптомов Американской урологической ассоциации, аналога Международной шкалы нарушения мочеиспускания IPSS (OR=1,68) [18].

При наблюдении 122 мужчин V. Favilla и соавт. не обнаружили корреляции между концентрацией Т (как фракции глобулина, связывающего половые гормоны, так и фракции «свободного» гормона) и объемом ПЖ [19]. Увеличение размеров ПЖ авторы связали с внутрипростатическим воспалением, повышенной секрецией провоспалительных цитокинов, и сопутствующей инсулинорезистентностью [12,20,21]. Напротив, в работе R.L. Muller и соавт. повышение уровня Т в крови у мужчин с МС сочеталось с ростом объема ПЖ, что автоматически способствовало тяжести проявлений СНМП [7].

В мета-анализе G.I. Russo и соавт. высказано предположение о том, что МС в незначительной степени связан с умеренными и тяжелыми проявлениями СНМП (OR=1,13,  $p=0,53$ ) при выраженном росте уровней триглицеридов сыворотки и ИР: отмечена положительная связь между числом компонентов МС и вероятностью развития инфравезикальной обструкции [22]. В мета-анализе M. Gacci и соавт., включавшем результаты в 8 исследованиях и 5403 пациентов, показано, что степень развития компонентов МС коррелирует с увеличением размера ПЖ и СНМП [23]. Таким образом, вполне вероятно, ожирение, дислипидемия и возраст представляют собой факторы риска ухудшения функционального статуса органов малого таза и проявляются вне зависимости от размеров ПЖ [15,24].

Несколько исследователей предположили взаимосвязь между проявлениями СНМП и МС. Существует мнение, что тяжелые СНМП чаще развиваются у мужчин с МС. В свою очередь, МС ассоциируется с повышенной активностью вегетативной нервной системы и ИР, а

также, опосредовано, интрапростатическим воспалением, сопровождающимся повышенной концентрацией С-реактивного белка [25,26]. Имеются сообщения о влиянии компонентов МС, в том числе общего тестостерона (ОТ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов и сахарного диабета 2-го типа на риск возникновения СНМП умеренной и тяжелой степени [27].

### **ГИПОГОНАДИЗМ, ДЕФИЦИТ ТЕСТОСТЕРОНА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Существует гипотеза о том, что гипогонадизм, дефицит Т и МС патогенетически взаимосвязаны. Описан «порочный круг»: дефицит андрогенов способствует развитию ожирения, а ожирение, в свою очередь, увеличивает дефицит тестостерона [28-30]. В крупных клинических исследованиях сообщается о низком уровне Т в крови и гормона, связывающего половые стероиды (ГСПГ) у мужчин с МС, вне зависимости от их возраста [31,32].

Кроме того, M. Maggio и соавт. показали, что уровни эстрадиола выше у мужчин с МС и положительно коррелируют с компонентами МС [33]. По-видимому, низкий уровень Т в крови у мужчин является предиктором развития МС [34]. Дополнительным доказательством увеличения риска МС при низком Т служит опыт применения андрогенной депривации при раке ПЖ [35].

В 2004 г. D.E. Laaksonen и соавт. [36] и L. Antonio и соавт. [34] в ходе наблюдения более 2000 больных предположили, что низкие уровни Т могут рассматриваться в качестве биомаркеров и предикторов МС у мужчин. По мнению G. Corona и соавт., количество компонентов МС обратно пропорционально уровню Т в крови [11].

Дефицит Т (ДТ) может приводить к изменению структуры ниж-

них отделов мочевой системы – эпителиальных клеток уретры и мочевого пузыря. Снижение уровня Т взаимосвязано с нарушенным высвобождением аденозинтрифосфата и ацетилхолина в ответ на растяжение стенки пузыря, нарушение мочеиспускания и проявление функциональных факторов – таких, как емкость мочевого пузыря [37]. Таким образом, дефицит Т способствует усилению активности симпатической нервной системы и увеличению мышечного тонуса ПЖ, что приводит к более тяжелым СНМП, даже при отсутствии увеличения ее объема [22].

Еще в 2000 г. G. Schatzl и соавт. сообщили, что низкий уровень Т в крови был обнаружен у 22% из 312 обследованных мужчин с СНМП, однако данное состояние не повлияло на показатели IPSS, максимальную скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ ), объем ПЖ и уровень простатспецифического антигена ПСА [38].

Согласно результатам большого популяционного исследования H.J. Litman и соавт., уровни половых гормонов не являются значимыми предикторами СНМП у мужчин после коррективки по возрасту и, соответственно, не выступают участниками патофизиологических изменений при СНМП [39]. В том же году, в перекрестном исследовании S. Rohrmann и соавт. не показали тесной корреляции между уровнями т.н. «общего» и «свободного» Т в крови с тяжестью СНМП [40].

Напротив, в ходе 20-летнего изучения риска СНМП у 185 мужчин, средний возраст которых составил 58 лет, обнаружено, что у людей с более высокой концентрацией биодоступного тестостерона отмечен более низкий 56%-й риск СНМП, по сравнению с мужчинами с гипогонадизмом и ДТ [41]. Таким образом, роль Т в развитии СНМП у мужчин пожилого возраста до сих пор оценивается неоднозначно. ■

## ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ТЗТ) И ЕЕ РОЛЬ В УЛУЧШЕНИИ СНМП У МУЖЧИН С ГИПОГОНАДИЗМОМ

В ходе многолетних исследований стало известно, что терапия Т снижает уровень глюкозы в крови, уровень гликированного гемоглобина, липидов и С-реактивного протеина [42,43]. В 2016 г. Н.У. Liu и соавт. изучили результаты исследования 632 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получавших ТЗТ и сообщили, что у мужчин с низким уровнем Т в крови ( $2,21 \pm 0,51$  нг/дл) часто отмечали ноктурию [44]. С учетом полученных данных можно сделать предположение о взаимосвязи уровня Т и нарушений мочеиспускания у мужчин с гипогонадизмом.

Ряд исследований показали, что ТЗТ способствует уменьшению степени выраженности СНМП [45,46]. Предполагалось, что Т уменьшает выраженность СНМП посредством механизма регулирования экспрессии  $\alpha$ -адренергических рецепторов, активности фосфодиэстеразы-5, эндотелиина и NO-синтазы, активации Rho-киназы [47]. На модели животных было показано, что ТЗТ уменьшает проявления СНМП, способствует увеличению емкости мочевого пузыря и уменьшает давление детрузора при максимальном потоке мочи. Так, после орхидэктомии, средняя емкость мочевого пузыря уменьшилась на 39%, а на фоне ТЗТ – увеличилась в среднем на 47% [48].

При проведении ТЗТ обнаружен эффект снижения возбудимости клеток детрузора путем повышения напряжения нейронных путей и активирования кальциевых каналов [49]. Кроме того, V.S. Fernandes и соавт. свидетельствовали о том, что при ТЗТ наблюдалось расслабление мышечного слоя шейки мочевого пузыря, что снижало частоту сокращений детрузора [50]. Другие исследователи сообщали, что ТЗТ способствует увеличению емкости и улуч-

шению опорожнения мочевого пузыря, уменьшая максимальное давление детрузора по достижении  $Q_{max}$  [51,52]. Приведенные данные свидетельствуют о наличии анатомо-физиологических механизмов регуляции функций мочевого пузыря, контролируемых тестостероном.

Далеко не все авторы согласны с этим утверждением: обратные взаимоотношения уровня Т и тяжести проявлений СНМП сформулированы M.D. Trifiro и соавт. [41]. E.D. Crawford и соавт. обнаружили, что эндогенный уровень Т в крови не коррелирует с СНМП, что подтверждает известную «теорию насыщения», описанную в 2009 г. A. Morgentaler и A.M. Traish [53,54].

Тем не менее, данные исследований свидетельствуют о том, что у мужчин с СНМП все-таки отмечается терапевтический эффект при использовании препаратов Т [42]. Мнения многих специалистов сводятся к тому, что Т полезен мужчинам с СНМП благодаря повышению экспрессии NO-синтазы и релаксации гладкой мускулатуры [55].

Многие авторы озабочены тем, что при длительном применении ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом и СНМП нередко выявляются побочные эффекты лечения. D. Francotano и соавт. в ходе 5 лет применения ТЗТ не отметили значимых изменений IPSS, объема остаточной мочи и  $Q_{max}$  у 20 мужчин с ожирением и гипогонадизмом [56]. В 2018 г. анализ исследования 164 мужчин с низким уровнем Т в крови показал: долгосрочная ТЗТ у мужчин пожилого возраста в течение 10 лет способствовала улучшению показателей IPSS и уменьшению объема остаточной мочи (post void residual – PVR), без существенных побочных эффектов [46]. A.M. Traish и соавт. исследовали эффект длительной ТЗТ у мужчин с дефицитом Т на качество мочеиспускания и эрекции, констатируя отсутствие побочных действий [57]. S. Karazindiyanoglu и S. Cayan сообщали, что ТЗТ позволила значительно увеличить среднюю емкость

и скорость опорожнения мочевого пузыря, тогда как среднее детрузорное давление уменьшалось в начале и после лечения [52].

T. Amano и соавт. исследовали 41 мужчину с гипогонадизмом, используя 1% гель Т. До лечения сумма баллов IPSS в среднем составила 8,5 (симптомы легкой и умеренной СНМП), после 3-х месячного показателя IPSS снизился до 6,0 ( $p=0,009$ ). Таким образом, после ТЗТ констатируется улучшение качества мочеиспускания, включая симптомы и опорожнения и накопления [58].

По наблюдениям K. Shigehara и соавт. через 6 месяцев терапии тестостерона энантатом у мужчин с гипогонадизмом отмечено уменьшение ноктурии и улучшение сна [59]. По мнению D. Francotano и соавт. повышенный индекс массы тела (ИМТ) при дефиците Т и прогрессирование СНМП имеют общий патофизиологический механизм: при ожирении повышается активность ароматазы, что приводит к дефициту Т, в то время как ПЖ продолжает увеличиваться, ухудшая состояние мочевых путей» [56].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Функция нижних мочевых путей управляется нервными, сосудистыми и структурными элементами стенки мочевого пузыря. Патофизиологические механизмы СНМП включают увеличение размеров ПЖ, воспаление, изменение гистологического строения слоев стенки мочевого пузыря, заднего отдела уретры, нейронных и сосудистых сетей, что приводит к дисфункции мочевых путей. Имеются сведения, что дефицит андрогенов (на модели животных) вызывает заметные изменения структуры слоев мочевого пузыря, что доказано уменьшением эластичности волокон за счет повышения плотности коллагена [60].

Связь между гипогонадизмом, МС и СНМП сложна и содержит больше гипотез, чем доказательств. Несмотря на предложенную

патофизиологическую связь компонентов МС и СНМП, наше понимание сложного взаимодействия по-прежнему ограничено [61]. В 2012 г. P.G. Cohen выдвинул гипотезу о том, что повышение внутрибрюшного давления за счет висцерального ожирения, а не дефицит Т, играет динамическую роль в развитии СНМП, повреждая односторонние клапаны внутренних семенных вен [62].

Основополагающие биохимические и физиологические механизмы, с помощью которых сниженный уровень Т влияет на СНМП,

еще недостаточно изучены [63]. Для выяснения таких соотношений, последовательного создания учения XXI века и его внедрения в практику необходимы большие проспективные исследования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Численность людей с ожирением, гипогонадизмом и СНМП продолжает возрастать во всем мире. Связь между гипогонадизмом, МС и СНМП, безусловно, представляется целью будущих исследова-

ний. Истинная взаимосвязь между этими факторами остается мало изученной, и для выяснения роли Т в развитии СНМП потребуются дальнейшие научные изыскания. Детальное понимание основ данного явления, несомненно, создаст новые возможности своевременной и адекватной медицинской помощи таким больным. Поэтому вопросы безопасности и эффективности ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом и СНМП требуют дальнейшего изучения и проведения плацебо-контролируемых исследований. ■

**Ключевые слова:** тестостерон, метаболический синдром, гиперплазия предстательной железы, тестостерон-заместительная терапия, гипогонадизм.

**Key words:** testosterone, metabolic syndrome, prostatic hyperplasia, testosterone replacement therapy, hypogonadism.

DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-1-95-100

#### Резюме:

В обзорной статье отражен современный взгляд на взаимосвязь возрастного гипогонадизма, метаболического синдрома (МС), и симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин. Как правило, СНМП у мужчин пожилого возраста рассматриваются как проявление гиперплазии предстательной железы. Выделена корреляционная зависимость между объемом предстательной железы (ПЖ) и компонентами МС, однако СНМП рассматривают как полиэтиологическое заболевание. Согласно данным мета-анализов, снижение уровня тестостерона (Т), дислипидемия и инсулинорезистентность (ИР) рассматриваются в качестве причины нарушения качества мочеиспускания у мужчин пожилого возраста. Эти синдромы обуславливают иные, патологические обменные процессы в нижних мочевых путях, приводя к структурным нарушениям в тканях ПЖ, стенке мочевого пузыря, сосудах и нервных окончаниях. Тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ), используемая у мужчин с гипогонадизмом, оказывает положительное влияние на компоненты МС, а также снижает дисфункцию нижних мочевых путей. Остается дискуссионным вопрос об эффективности и безопасности ТЗТ для коррекции нарушений мочеиспускания у мужчин с гипогонадизмом, что составляет важную медико-социальную проблему и требует дальнейшего ее изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Pathogenesis of the lower urinary tract symptoms in men with hypogonadism and metabolic syndrome

V.Yu. Startsev, N.V. Ivanov, V.A. Dudarev

The review article includes a modern view on the relationship between age-related hypogonadism, metabolic syndrome, and lower urinary tract symptoms (LUTS) in males. As a rule, LUTS in older men are considered as a manifestation of benign prostatic hyperplasia. A correlation between prostate volume and components of MS was identified, however, LUTS is considered as a poly-etiological problem. According to meta-analyses, a decrease in testosterone levels, dyslipidemia, and insulin resistance are considered as a cause of impaired urination quality in older men. These syndromes cause pathological metabolic processes in the lower urinary tract, leading to structural abnormalities in the tissues of the prostate, bladder wall, blood vessels and nerves. Testosterone replacement therapy in men with hypogonadism has a positive effect on the components of metabolic syndrome and also reduces dysfunction of the lower urinary tract. The question of the safety and efficiency of testosterone replacement therapy for the correction of urination disorders in men with hypogonadism remains debatable, which is an important medico-social problem and requires further study.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

- Cheng CL, Groat de WC. Effect of orchiectomy and testosterone replacement on lower urinary tract function in anesthetized rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311:F864–F870. doi: 10.1152/ajprenal.00016.2016
- Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol.* 2016;13:108–1193. doi: 10.1038/nrurol.2015.301
- Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:673–681. doi: 10.1038/nrendo.2009.212
- Maneschi E, Morelli A, Filippi S, Cellai I, Comeglio P, Mazzanti B, et al. Testosterone treatment improves metabolic syndrome-induced adipose tissue derangements. *J Endocrinol.* 2012;215:347–362. doi: 10.1530/JOE-12-0333
- Grosman H, Fabre B, Lopez M, Scorticati C, Lopez Silva M, Mesch V, et al. Complex relationship between sex hormones, insulin resistance and leptin in men with and without prostatic disease. *Aging Male.* 2016;19:40–45. doi: 10.3109/13685538.2015.1100600
- Lee S, Min HG, Choi SH, Kim YJ, Oh SW, Kim YJ, et al. Central obesity as a



ЛИТЕРАТУРА

- risk factor for prostatic hyperplasia. *Obesity* (Silver Spring) 2006;14:172–179. doi: 10.1038/oby.2006.21
7. Muller RL, Gerber L, Moreira DM, Andriole G, Jr, Hamilton RJ, Fleshner N, et al. Obesity is associated with increased prostate growth and attenuated prostate volume reduction by dutasteride. *Eur Urol*. 2013;63:1115–1121. doi: 10.1016/j.eururo.2013.02.038
8. Rył A, Rotter I, Miazgowski T, Słojewski M, Dołęgowska B, Lubkowska A, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:94. doi: 10.1186/s13098-015-0089-1
9. Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *RevUrol*. 2010;12:e157–e180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020279/>
10. Keast JR, Saunders RJ. Testosterone has potent, selective effects on the morphology of pelvic autonomic neurons which control the bladder, lower bowel and internal reproductive organs of the male rat. *Neuroscience*. 1998;85:543–556. doi: org/10.1016/S0306-4522(97)00631-3
11. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011;8:272–283. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x
12. Vignozzi L, Cellai I, Santi R, Lombardelli L, Morelli A, Comeglio P, et al. Antiinflammatory effect of androgen receptor activation in human benign prostatic hyperplasia cells. *J Endocrinol*. 2012;214:31–43. doi: 10.1530/JOE-12-0142
13. Ozer K, Horsanali MO, Gorgel SN, Horsanali BO, Ozbek E. Association between benign prostatic hyperplasia and neutrophil-lymphocyte ratio, an indicator of inflammation and metabolic syndrome. *Urol Int*. 2017;98:466–471. doi: org/10.1159/000448289
14. Kseneva SI, Yurmazov ZA, Timofeev MS, Borodulina EV, Udut VV. Lower urinary tract symptoms in metabolic syndrome in young adults. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18:230–234. doi: 10.2174/1871530318666180213110539
15. Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, DeNunzio C, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2015;115:24–31. doi: 10.1111/bju.12728
16. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, De Nunzio C, Tubaro A, Gravas S, et al. The impact of central obesity on storage luts and urinary incontinence after prostatic surgery. *Curr Urol Rep*. 2016;17:61. doi: 10.1007/s11934-016-0620-4
17. Besiroglu H, Dursun M, Otunctemur A, Ozbek E. The association between triglyceride high density lipoprotein cholesterol ratio and benign prostate hyperplasia in non-diabetic patients: a cross-sectional study. *Aging Male*. 2017;20:198–204. doi: 10.1080/13685538.2017.1303828
18. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA, Hall SA, Link CL, Aiyer LP, et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol*. 2009;182:616–624. doi: 10.1016/j.juro.2009.04.025
19. Favilla V, Cimino S, Castelli T, Madonia M, Barbagallo I, Morgia G. Relationship between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2010;106:1700–1703. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09459.x
20. 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. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16:101–106. doi: 10.1038/pcan.2012.44
21. Fu Y, Zhou Z, Yang B, Zhang K, He L, Zhang X. The relationship between the clinical progression of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome: a prospective study. *Urol Int*. 2016;97:330–335. doi: 10.1159/000448484
22. Russo GI, Castelli T, Urzi D, Privitera S, Fragalà E, LaVignera S, et al. Connections between lower urinary tract symptoms related to benign prostatic enlargement and metabolic syndrome with its components: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male*. 2015;18:207–216. doi: 10.3109/13685538.2015.1062980
23. Gacci M, Corona G, Sebastianelli A, Serni S, DeNunzio C, Maggi M, et al. Male lower urinary tract symptoms and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70:788–796. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.007
24. Kim YH, Kim JJ, Kim SM, Choi Y, Jeon MJ. Association between metabolic syndrome and pelvic floor dysfunction in middle-aged to older Korean women. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:71.e1–71.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.047
25. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome: a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr*. 2000;83(Suppl 1):S49–S57. doi: org/10.1017/S0007114500000957
26. Rohrmann S., Smit E., Giovannucci E., Platz E.A. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *Int J Obes* 2005;29:310–316. doi: 10.1038/sj.ijo.0802881
27. Gao Y, Wang M, Zhang H, Tan A, Yang X, Qin X, et al. Are metabolic syndrome and its components associated with lower urinary tract symptoms? Results from a Chinese male population survey. *Urology*. 2012;79:194–201. doi: 10.1016/j.urology.2011.07.1399
28. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H, et al. Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology*. 2013;82:814–819. doi: 10.1016/j.urology.2013.06.023
29. Grosman H, Rosales M, Fabre B, Nolazco C, Mazza O, Berg G, et al. Association between testosterone levels and the metabolic syndrome in adult men. *Aging Male*. 2014;17:161–165. doi: 10.3109/13685538.2014.913561
30. Moon H, Choi I, Kim S, Ko H, Shin J, Lee K, et al. Cross-sectional association between testosterone, sex hormone-binding globulin and metabolic syndrome: the healthy twin study. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2017;87:523–531. doi: 10.1111/cen.13390
31. Rodriguez A, Muller DC, Metter EJ, Maggio M, Harman SM, Blackman MR, et al. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3568–3572. doi: 10.1210/jc.2006-2764
32. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418:120–133. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.031
33. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Basaria S, Paolisso G, et al. Estradiol and metabolic syndrome in older italian men: The InCHIANTI Study. *J Androl*. 2010;31:155–162. doi: 10.2164/jandrol.108.006098
34. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, Pye SR, Carter EL, Finn JD, et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1396–1404. doi: 10.1210/jc.2014-4184
35. Mitsuzuka K, Arai Y. Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy. *Int J Urol*. 2018;25:45–53. doi: 10.1111/iju.13473
36. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict

## ЛИТЕРАТУРА

- the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004;27:1036–1041. doi: org/10.2337/diacare.27.5.1036
37. Bravo G, Massa H, Rose Meyer R, Chess-Williams R, McDermott C, Sellers DJ. Effect of short-term androgen deficiency on bladder contractility and urothelial mediator release. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2017;390:547–556. doi: 10.1007/s00210-017-1355-6
38. Schatzl G, Brössner C, Schmid S, Kugler W, Roehrich M, Treu T, et al. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. *Urology*. 2000;55:397–402. doi: org/10.1016/S0090-4295(99)00473-2
39. Litman HJ, Bhasin S, O'Leary MP, Link CL, McKinlay JB. An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: results from the Boston Area Community Health survey. *BJU Int*. 2007;100:321–326. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06938.x
40. Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, Kanarek N, Basaria S, Tsilidis KK, et al. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *Urology* 2007;69:708–713. doi: 10.1016/j.urology.2007.01.011.
41. Trifiro MD, Parsons JK, Palazzi-Churas K, Bergstrom J, Lakin C, Barrett-Connor E. Serum sex hormones and the 20-year risk of lower urinary tract symptoms in community-dwelling older men. *BJU Int* 2010;105:1554–1559. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09090.x
42. Saad F, Gooren LJ, Haider A, Yassin A. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl* 2008;29:102–105. doi: 10.2164/jandrol.107.002774.
43. Shigehara K, Konaka H, Nohara T, Izumi K, Kitagawa Y, Kadono Y, et al. Effects of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome among Japanese hypogonadal men: A subanalysis of a prospective randomised controlled trial (EARTH study) *Andrologia* 2018;50. doi: 10.1111/and.12815.
44. Liu HY, Chung MS, Wang HJ, Liu RT, Chuang YC. Nocturia indicates a poor health status and increases mortality in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol* 2016;48:1209–1214. doi: 10.1007/s11255-016-1310-3.
45. Yassin A, Nettleship JE, Talib RA, Almeshmadi Y, Doros G. Effects of testosterone replacement therapy with drawal and re-treatment in hypogonadal elderly men upon obesity, voiding function and prostate safety parameters. *Aging Male* 2016;19:64–69. doi: 10.3109/13685538.2015.1126573.
46. Haider KS, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term testosterone therapy improves urinary and sexual function, and quality of life in men with hypogonadism: results from a propensity matched subgroup of a controlled registry study. *J Urol* 2018;199:257–265. doi: 10.1016/j.juro.2017.07.039.
47. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology* 1999;140:1861–1868. doi: 10.1210/endo.140.4.6655.
48. Tek M, Balli E, Cimen B, Efesoy O, Oğuz I, Cayan S. The effect of testosterone replacement therapy on bladder functions and histology in orchietomized mature male rats. *Urology* 2010;75:886–890. doi: 10.1016/j.urology.2009.08.016.
49. Hristov KL, Parajuli SP, Provence A, Petkov GV. Testosterone decreases urinary bladder smooth muscle excitability via novel signaling mechanism involving direct activation of the BK channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;311:F1253–1259. doi: 10.1152/ajprenal.00238.2016.
50. Fernandes VS, Barahona MV, Recio P, Martínez-Sáenz A, Ribeiro AS, Contreras C, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced relaxation to the pig urinary bladder neck. *Steroids* 2012;77:394–402. doi: 10.1016/j.steroids.2011.12.020.
51. Kalinchenko S, Vishnevskiy EL, Koval AN, Mskhalaya GJ, Saad F. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. *Aging Male* 2008;11:57–61. doi:10.1080/13685530801953994.
52. Karazindiyanoglu S, Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *Aging Male* 2008;11:146–149. doi: 10.1080/13685530802290438.
53. Crawford ED, Poage W, Nyhuis A, Price DA, Dowsett SA, Muram D. Effects of testosterone level on lower urinary tract symptoms. *Am J Mens Health* 2016;10:440–442. doi: 10.1177/1557988315590655
54. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* 2009;55:310–320. doi: 10.1016/j.eururo.2008.09.024.
55. Baas W, Köhler TS. Testosterone replacement therapy and voiding dysfunction. *Transl Androl Urol* 2016;5:890–897. doi: 10.21037/tau.2016.08.11.
56. Francomano D, Ilacqua A, Bruzziches R, Lenzi A, Aversa A. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome. *Urology* 2014;83:167–173. doi: 10.1016/j.urology.2013.08.019.
57. Traish AM, Haider A, Haider KS, Doros G, Saad F. Long-term testosterone therapy improves cardiometabolic function and reduces risk of cardiovascular disease in men with hypogonadism: a real-life observational registry study comparing treated and untreated (control) groups. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:414–433. doi: 10.1177/1074248417691136.
58. Amano T, Imao T, Takemae K, Iwamoto T, Nakanome M. Testosterone replacement therapy by testosterone ointment relieves lower urinary tract symptoms in late-onset hypogonadism patients. *Aging Male* 2010;13:242–246. doi: 10.3109/13685538.2010.487552
59. Shigehara K, Konaka H, Koh E, Izumi K, Kitagawa Y, Mizokami A, et al. Effects of testosterone replacement therapy on nocturia and quality of life in men with hypogonadism: a subanalysis of a previous prospective randomized controlled study in Japan. *Aging Male* 2015;18:169–174. doi: 10.3109/13685538.2015.1038990.
60. Gallo CB, Miranda AF, Felix-Patricio B, Ramos CF, Cardoso LE, Costa WS et al. Effects of castration and hormone replacement in the urinary bladder of rats: structural, ultrastructural, and biochemical analysis. *J Androl* 2012;33:684–690. doi: 10.2164/jandrol.111.014159.
61. Morelli A, Comeglio P, Filippi S, Sarchielli E, Cellai I, Vignozzi L et al. Testosterone and farnesoid X receptor agonist INT-747 counteract high fat diet-induced bladder alterations in a rabbit model of metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012;132:80–92. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.02.007.
62. Cohen PG. Abdominal obesity and intra-abdominal pressure: a new paradigm for the pathogenesis of the hypogonadal-obesity-BPH-LUTS connection. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2012;11:317–320. doi: 10.1515/hmbci-2012-0030.
63. Yucel C, Keskin MZ, Peskircioglu CL. The effect of transdermal testosterone administration on lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Curr Urol* 2017;11:4–8. doi: 10.1159/000447187.



# Я = АЛЬФА. И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА – современный комплекс с уникальным составом активных натуральных компонентов в удобной упаковке, эффективно и безопасно повышающий уровень тестостерона у мужчин.



На фоне курсового приема комплекса «Альфа» наблюдалось:

- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% мужчин!
- ✓ Повышение либидо отметили 36,7%, а улучшение качества эрекции - 88,5% мужчин

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

**«Результаты проведённого исследования, позволяют рекомендовать «Альфа» в комплексной терапии пациентов с умеренными и особенно начальными проявлениями андрогенодефицита»**

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадькин Ю.Ю., Красняк С.С.  
Оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма: 3-месячное наблюдательное исследование.

**SHPHARMA**  
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001916.05.18 от 07.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ