

# Метаболический синдром: влияние на прогрессирование ДГПЖ, симптомов нижних мочевых путей и эффективность терапии ДГПЖ (обзор литературы)

**В.И. Кирпатовский, О.С. Чочуев, О.Н. Надточий, Е.В. Фролова, А.В. Казаченко, А.В. Сивков**  
 НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

## Сведения об авторах:

*Кирпатовский В.И.* – д.м.н., профессор, зав. отд. экспериментальной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России  
*Kirpatovskiy V.I.* – Dr. Sc., professor, head of the experimental urology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

*Чочуев О.С.* – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

*Chochuev O.S.* – graduate student of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

*Надточий О.Н.* – канд. мед. наук, ст. н. сопр. отдела экспериментального моделирования урологических заболеваний НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал НМИРЦ МЗ РФ

*Nadtochiy O.N.* – PhD, Researcher of the experimental urology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

*Фролова Е.В.* – ст. н. сопр. Всероссийского института научной и научно-технической информации РАН

*Frolova E.V.* – researcher of Institute of Scientific and Scientific and Technical Information RAS

*Казаченко А.В.* – доктор мед. наук, зам директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал НМИРЦ МЗ РФ

*Kazachenko A.V.* – Dr. Sc., Deputy director of clinical work – chief doctor of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological

*Сивков А.В.* – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: uroinfo@yandex.ru

*Sivkov A.V.* – PhD, assistant director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: uroinfo@yandex.ru

**Д**оброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) поражает более 50% мужского населения старше 60 лет. Заболевание диагностируют у большинства мужчин старше 80 лет. Оно является основной причиной обструктивных и ирритативных расстройств мочеиспускания. 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 России заболеваемость ДГПЖ с начала века возросла в 1,5 раза, составив к 2009 году 2221,5 случаев на 100 000 взрослого мужского населения. К 2012 году этот показатель возрос до 2489,4 [2].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что на динамику роста предстательной железы (ПЖ) и развитие симптомов нарушения функций нижних мочевых путей (СНМП) влияет комплекс изменений состояния организма и его метаболизма, входящих по современным представлениям в понятие «метаболический синдром» (МС), таких как артериальная гипертензия, гипергликемия, гиперинсулинемия,

абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [3-7]. Как и ДГПЖ частота развития МС увеличивается с возрастом [8].

Впервые связь МС и его отдельных компонентов с выраженностью инфравезикальной обструкции и СНМП при ДГПЖ была установлена J. Hammarsten и соавт. [9]. Позднее появилось большое число работ, подтверждающих эту взаимосвязь и изучающих особенности развития ДГПЖ у мужчин с МС [10-13].

## ВЛИЯНИЕ МС НА ПРОГРЕССИЮ ДГПЖ И СНМП

Многими исследованиями установлена прямая связь между наличием МС и частотой выявления ДГПЖ, а также с выраженностью СНМП [7,14,15]. При сопоставлении частоты наличия МС у больных ДГПЖ и без этого заболевания в популяции мужчин Великобритании J.R. DiBello и соавт. выявили наличие МС у 26,5% больных с ДГПЖ, тогда как у мужчин без клинических

проявлений этого заболевания МС выявляли в 20,9% [16]. При этом аналогичная зависимость обнаружена и в отношении отдельных компонентов МС. Риск прогрессии ДГПЖ был выше на 37% при наличии МС, чем без него.

В другом исследовании, проведенном в Польше, также было отмечено более частое выявление МС у больных ДГПЖ, по сравнению с мужчинами того же возраста, не имеющих ДГПЖ (60,3% по сравнению с 46,1%) [12]. Более высокая выявляемость ДГПЖ сохранялась в группах больных с гипергликемией, повышенным уровнем общего холестерина, а также при наличии гипертензии. Авторы делают вывод, что метаболические нарушения могут ускорять необходимость в проведении хирургического лечения больных ДГПЖ и для профилактики этого необходимо назначать терапию, корригирующую эти нарушения.

У больных с ДГПЖ на фоне МС регистрируют более быстрое увеличение массы ПЖ, по сравнению с популяцией мужчин, с ДГПЖ без МС – на 0,55-0,68 см<sup>3</sup>/в год при до-

стоверности различия  $p < 0,001$  [17,18]. По данным S. Loeb и соавт. у пациентов старше 65 лет с исходно большими размерами ПЖ ее рост практически в 2 раза превышал рост железы при ее исходно небольших размерах ( $2 \text{ см}^3/\text{год}$  по сравнению с  $1 \text{ см}^3/\text{год}$ ) [19]. Соответственно средние значения массы ПЖ в сопоставимых по возрасту группах мужчин по данным ряда авторов оказались достоверно выше при сопутствующем МС: у мужчин с МС масса железы была на  $5,27-9,27 \text{ см}^3$  больше, чем у мужчин с ДГПЖ без МС. В тоже время различия по уровню ПСА плазмы крови были минимальными: при наличии МС они были выше в среднем на  $0,15-0,32 \text{ нг/мл}$  при пограничных значениях достоверности различий ( $p=0,056$ ) [20]. При этом в азиатской популяции больных при наличии МС уровень ПСА был достоверно выше (на  $0,53 \text{ нг/мл}$ ), чем у больных без МС [14,17,18], тогда как у европейцев различия практически отсутствовали [21,22].

S. Zhao и соавт. провели анализ влияния различных факторов, входящих в симптомокомплекс «метаболический синдром», в отношении прогрессии ДГПЖ у 530 мужчин среднего возраста [23]. Согласно приведенным ими данным, больные с МС в среднем были моложе, у них был более низкий уровень тестостерона (но в пределах возрастной нормы), повышенные значения индекса массы тела, окружности живота, среднего и диастолического артериального давления, а также уровня триглицеридов крови при сниженных значениях холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП). У больных с МС выявляли достоверно больший объем ПЖ ( $32,6$  по сравнению с  $23,9 \text{ см}^3$ ) и концентрации ПСА в крови ( $1,16$  и  $0,50 \text{ нг/мл}$ ), а также более выраженные СНМП, оцененные по IPSS. При этом в группе с МС было значительно больше больных с числом баллов от 20 до 35 ( $14,5\%$  по сравнению с  $0,6\%$  в контрольной группе). Различия касались, преимущественно,

выраженности обструктивной симптоматики, тогда как выраженность симптомов накопления в обеих группах оказалась примерно одинаковой. В соответствии с этим, у больных с МС отмечали более низкие значения максимальной объемной скорости потока мочи ( $Q_{\text{max}}$ ) и более значительный остаточный объем мочи. Схожую зависимость выявили J. Hammarsten и соавт. и S.E. Dahle и соавт. [3,24], установившие взаимосвязь между наличием гиперинсулинемии и скоростью увеличения массы ПЖ у больных с МС.

При сравнении влияния МС на развитие ДГПЖ у мужчин различных возрастных групп J.H. Rap и соавт. установили, что у мужчин с МС объем ПЖ и скорость ее увеличения с возрастом достоверно превышает эти значения у мужчин без МС (объем ПЖ –  $69,01$  и  $57,26 \text{ см}^3$ , скорость роста –  $1,92$  и  $1,23 \text{ см}^3/\text{год}$ ) [17]. Такая закономерность сохраняется во всех анализируемых возрастных подгруппах (до 60 лет, 60-70 лет, 70-80 лет и 80-90 лет).

В исследовании, проведенном на российской популяции мужчин, сравнивали состояние ПЖ и параметры уродинамики у больных с ДГПЖ с ожирением (1-я группа), с ожирением в сочетании с инсулинорезистентностью (2-я группа) и с ожирением, инсулинорезистентностью и андрогенной недостаточностью (3-я группа). Авторы установили, что у больных 1-й группы имеется достоверная позитивная корреляция между окружностью живота и объемом ПЖ, а также негативная корреляция между окружностью живота и уровнем тестостерона плазмы крови. У мужчин 2-й группы обнаружили позитивную корреляцию между окружностью живота и уровнем инсулина крови. В 3-й группе выявлены наибольшие размеры ПЖ и остаточной мочи по сравнению с другими группами. Авторы делают вывод, что такие компоненты МС, как ожирение, инсулинорезистентность и андрогенная недостаточность ускоряют клиническое течение ДГПЖ, и их

действие может реализовываться как самостоятельно, так и совместно, что вызывает наиболее негативный эффект [11].

Если в отношении влияния МС на рост ПЖ существенных разногласий не имеется, то в отношении влияния МС на выраженность СНМП и состояние мочеиспускания данные разнятся. Одни авторы отмечают более высокие баллы IPSS у больных с ДГПЖ и МС [6,25], а другие достоверных различий не выявляют [26].

В систематическом обзоре, включающим 8 приемлемых исследований, проведенном M. Gacci и соавт., установлено влияние МС только на объем ПЖ, тогда как в отношении выраженности СНМП четкой зависимости не обнаружено [22]. По данным Z. Yin и соавт. наличие МС связано с ухудшением обструктивных симптомов, но не влияет на такие факторы прогрессии ДГПЖ, как уровень ПСА и  $Q_{\text{max}}$  [15]. C. De Nunzio и соавт. не выявили достоверного влияния МС на выраженность СНМП, оцененную по общему количеству баллов IPSS, а также на выраженность обструктивной симптоматики, но обнаружили негативное влияние МС на выраженность симптомов накопления у больных с повышенным индексом массы тела и увеличенной окружностью живота, то есть, при наличии центрального ожирения [21]. В аналогичном исследовании, проведенном в Австралии, S.A. Martin и соавт. также выявили взаимосвязь между степенью увеличения массы абдоминального жира и выраженностью симптомов накопления, но не обнаружили взаимосвязи дисфункции мочеиспускания с индексом массы тела. Они также установили негативное влияние сниженной концентрации ХЛПВП [27].

O. Telli и соавт. на основании частоты выявления МС в группах больных ДГПЖ с незначительно выраженными ( $0-7$  баллов IPSS), умеренно выраженными ( $8-20$  баллов) и сильно выраженными (более  $20$  баллов) СНМП и частотой выявления у них МС не выявили различий между

этим группами. Также не отмечено различий по частоте выявления таких компонентов МС, как уровень холестерина, глюкозы натощак, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [28].

По данным мета-анализа, проведенного M. Gacci и соавт. у больных с МС выявляют достоверно более значительные размеры ПЖ по сравнению с больными без МС ( $+1,9 \text{ см}^3$ ), однако не выявляется различий по IPSS и ирритативному домену [22]. J.G. Pap и соавт. сообщили о более негативном влиянии на качество жизни QoI в шкале IPSS у больных с МС ( $4,94 \pm 1,06$ ) по сравнению с пациентами без МС ( $3,31 \pm 0,95$ ,  $p < 0,001$ ) [17], хотя DeNunzio и соавт. не выявил достоверных различий по этому показателю [21]. По данным урофлоуметрии максимальные значения потока мочи ( $Q_{\max}$ ) у больных с ДГПЖ при наличии МС и без него достоверно не различались [14,17,22].

S. Zhao и соавт. [23] оценили влияние МС на факторы прогрессии клинического течения ДГПЖ и выявили увеличение доли больных с наличием таких факторов прогрессии, как объем ПЖ более  $31 \text{ см}^3$ , объем остаточной мочи более 39 мл,  $Q_{\max}$  менее  $10,6 \text{ мл/сек}$  при наличии МС. Кроме того, по данным этих авторов выявление МС положительно коррелировало с выраженностью СНМП, в большей степени обструктивного домена. Отдельные компоненты МС при этом являлись независимыми факторами риска прогрессирования СНМП. Аналогичные результаты получили H. Kwon и соавт. [29], обследовав 778 мужчин с IPSS более 7 баллов, используя такие же критерии риска прогрессии ДГПЖ. Они выявили достоверное увеличение риска прогрессии заболевания у пациентов с МС как в общей группе обследованных мужчин, так и в подгруппах с разным возрастом и уровнем тестостерона крови.

Возможным фактором, влияющим на состояние мочеиспускания у мужчин с ДГПЖ и МС является их этническая принадлежность, о чем

свидетельствуют различия в эпидемиологических исследованиях, проведенных в азиатской и европейской популяциях мужчин. При ретроспективном сравнительном исследовании, выполненном в Китае на пациентах с СНМП и пациентах, не имеющих расстройств мочеиспускания, Y. Gao и соавт. [30] не выявили различий между выраженностью СНМП и наличием или отсутствием МС. Сходные данные были получены H.K. Park и соавт. [31] при обследовании мужчин азиатской расы. В то же время в европейской популяции мужчин выявилась четкая корреляция между выраженностью инфравезикальной обструкции, СНМП и количеством компонентов МС (гипертония, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия) у больных ДГПЖ [32]. Предположительно, эти различия связаны с этническим фактором, однако, A.R. Zlotta и соавт. на основании результатов аутопсий не выявили различий по выраженности гистологических изменений, характерных для ДГПЖ, между лицами азиатской и европейской рас [33,34]. Специально проведенные эпидемиологические исследования показали, что не сама по себе принадлежность к той или иной расе влияет на риск развития ДГПЖ, СНМП и МС, а в большей степени образ жизни и питания. В. Jin и соавт. не выявили различий в объеме ПЖ между этническими китайцами, эмигрировавшими в Австралию, и коренными австралийцами, в то время как у китайцев, живущих в Китае, объем ПЖ оказался достоверно меньше [35]. Эти данные соответствуют результатам других исследований, в которых установлено, что мужчины азиатской расы менее подвержены к развитию и прогрессированию ДГПЖ и нарушениям обмена веществ, характерных для МС, чем мужчины Западных стран в связи с особенностями образа жизни, диеты и окружающей среды. Более того, ряд авторов получили результаты о менее выраженных СНМП у мужчин азиатской расы при наличии МС [30,31].

## ЗНАЧИМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МС ДЛЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДГПЖ И ВЫРАЖЕННОСТИ СНМП

Разноречивость данных о влиянии МС на выраженность дисфункции мочеиспускания может быть также обусловлена разной степенью выраженности МС, в частности количества его компонентов, а также разной значимостью отдельных компонентов.

Имеется много данных, что с увеличением числа компонентов МС выраженность патологических изменений со стороны мочевых путей возрастает, при этом отдельные компоненты имеют более важное значение. H.K. Yoon и соавт. при обследовании мужчин, не имеющих клинических признаков ДГПЖ, установили, что при наличии более одного компонента МС выявляются более значительные размеры ПЖ и более высокий уровень ПСА по сравнению с мужчинами того же возраста, не имеющих этих нарушений, причем с увеличением количества компонентов МС различия по обоим параметрам возрастают [36]. Многоцентровое исследование 2372 больных показало, что у больных, имеющих три и более компонентов МС, риск развития СНМП возрастал на 80% по сравнению с пациентами, их не имеющими [37]. Эти авторы также установили, что при отсутствии МС наличие факторов прогрессии ДГПЖ выявляли у 73,5% больных, при наличии одного компонента они были у 81,3% больных, двух – у 91,7%, трех – у 96,7%, а 4 и 5 компонентов – у 100% больных ( $p < 0,001$ ). При этом отмечена достоверная взаимосвязь между такими компонентами МС, как центральное ожирение и гипергликемия с объемом ПЖ, а также между ожирением и объемом остаточной мочи, тогда как в отношении возраста и уровня ПСА достоверной зависимости не выявлено. По данным P. Pashootan и соавт. увеличение числа компонентов МС сопровожда-

ется возрастом выраженности СНМП, в частности, обструктивных симптомов [38]. В отношении влияния отдельных компонентов МС на выраженность СНМП выявили, что все проанализированные составляющие (абдоминальное ожирение, гипертония, гипергликемия, гипертриглицеридемия и сниженная концентрация ХЛПВП) оказывают достоверное влияние на выраженность обструктивных СНМП, тогда как в отношении симптомов накопления достоверной взаимосвязи не обнаружено [23].

Участие отдельных компонентов МС в формировании дисфункции мочеиспускания у больных ДГПЖ также может быть различным. В формировании МС ключевыми звеньями патогенеза являются нарушение липидного обмена с формированием абдоминальной формы ожирения и нарушение углеводного обмена со снижением толерантности к глюкозе, развитием инсулинорезистентности и в крайнем варианте развитием сахарного диабета 2-го типа. Важное значение этих факторов подтверждает тот факт, что нарушения метаболизма, характерные для МС, можно вызвать в эксперименте на крысах путем содержания животных на высококалорийной диете с избыточным содержанием углеводов, жиров или углеводов и жиров при ограничении их физической подвижности, что сопровождается увеличением массы ПЖ и развитием дисфункции мочевого пузыря с изменениями, характерными для больных с СНМП [39,40].

#### **Нарушение липидного обмена и абдоминальное ожирение**

Значимость фактора абдоминального ожирения подтверждена рядом авторов. К.Ф. Chu и соавт. отметили, что при увеличении индекса массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> возрастает частота выявления уrolитиаза, ДГПЖ и СНМП [41]. R.K. Lee и соавт. при обследовании 409 больных в возрасте старше 40 лет

установили, что с увеличением окружности живота (группы – менее 90 см, 90-99 см и более 100 см) возрастает объем ПЖ, причем значимость различий увеличивается при возрастной стратификации [6]. J.K. Parson и соавт. показали, что у мужчин с окружностью живота более 96,5 см имеется более высокий риск развития ДГПЖ, чем у более худых, особенно при увеличении уровня глюкозы в крови [42]. Недавно проведенное эпидемиологическое исследование на 4666 европейцах выявило достоверную положительную корреляцию между окружностью живота и IPSS [38].

В обзоре M. Gacci и соавт. показано, что более значительные размеры ПЖ у больных с МС в равной степени обусловлены такими факторами, как возраст, абдоминальное ожирение (окружность живота) и концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности [22]. С другой стороны, наличие у пациента ожирения, дислипидемии и пожилого возраста являются факторами высокого риска развития МС. Авторы считают, что центральное ожирение является независимым фактором, способствующим ускорению роста ПЖ у пожилых мужчин. Немедикаментозное уменьшение массы тела у больных МС сопровождается уменьшением объема ПЖ, СНМП, и остаточной мочи [43]. По данным S. Rohrmann и соавт. наличие избыточного веса у подростков сопровождается меньше частотой развития СНМП в дальнейшей жизни, однако, наличие центрального ожирения у зрелых мужчин повышает риск развития СНМП [37]. По данным S.E. Dahle и соавт. и S. Lee и соавт. повышенный индекс массы тела, увеличенная окружность живота и отношение окружностей живота и бедра коррелируют с более быстрым ростом массы ПЖ и необходимостью в хирургическом лечении ДГПЖ [5,24].

Избыточная масса тела и абдоминальное ожирение у мужчин с МС

сопровождается нарушением липидного спектра крови, что проявляется в повышении концентрации триглицеридов и ХЛПНП: при снижении концентрации ХЛПВП.

По данным X. Zhang и соавт. объем ПЖ обратно коррелирует с уровнем ХЛПВП и позитивно коррелирует с индексом массы тела, уровнем инсулина в крови [14]. В то же время J.K. Parsons и соавт. выявили четырехкратное возрастание риска развития ДГПЖ у мужчин с диабетом и повышенным уровнем ХЛПНП, однако не выявили такой зависимости во всей популяции мужчин с МС [42]. Они считают, что изолировано существующая дислипидемия не ведет к развитию ДГПЖ, но в сочетании с другими факторами МС, в частности с диабетом, ее негативное влияние усиливается.

#### **Нарушение углеводного обмена и инсулинорезистентность**

Другим важнейшим компонентом МС, вызывающим дисфункцию нижних мочевых путей, является нарушение углеводного обмена. Имеется много публикаций, устанавливающих взаимосвязь таких параметров углеводного метаболизма, как концентрация глюкозы в крови натощак, уровень инсулина в крови и развитие диабета 2-го типа с ускоренным ростом массы ПЖ и выраженностью СНМП.

Длительное повышение уровня глюкозы в крови ведет к избыточной продукции инсулина, направленной на поддержание гомеостаза глюкозы, однако, это со временем приводит к снижению чувствительности инсулиновых рецепторов, то есть к инсулинорезистентности. Роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в стимуляции пролиферации клеток ПЖ у больных с МС продемонстрирована в ряде работ [3,24,44]. У пациентов с увеличенной ПЖ чаще выявляют диабет, гипертонию и ожирение, а также сниженный уровень ХЛПВП и повышенный уровень инсулина. При этом наличие каждого из этих нарушений достоверно было



связано с более значительным объемом ПЖ [11]. Скорость увеличения объема ПЖ была выше у больных с более высоким уровнем инсулина в крови [24]. Y.W. Park и соавт. установили, что инсулинорезистентность в сочетании с другими факторами МС стимулирует рост ПЖ и способствует увеличению объема остаточной мочи у больных ДГПЖ [45]. Более того, наличие одного или двух компонентов МС сопровождается ускоренным ростом массы ПЖ даже у пациентов, не имеющих клинического диагноза МС. Пациенты с диабетом имеют двукратный риск развития ДГПЖ по сравнению со всей популяцией мужчин соответствующего возраста [42].

При анализе взаимосвязи биохимических показателей крови с факторами прогрессии ДГПЖ выявлено достоверное влияние гипергликемии на объем ПЖ, а также выраженности абдоминального ожирения (окружность живота) на объем остаточной мочи, тогда как в отношении наличия гипертонии, уровня триглицеридов и ХЛПВП достоверного влияния на факторы прогрессии ДГПЖ не выявили, что указывает на взаимосвязь механизмов нарушения липидного и углеводного обмена [23]. Об этом же свидетельствуют данные S.J. Yim и соавт., которые на основании обследования 968 мужчин старше 50 лет без и с МС не выявили достоверных различий по объему ПЖ в целом по сравниваемым группам, однако, у пациентов с повышенным уровнем глюкозы крови и увеличенной окружностью живота объем ПЖ оказался достоверно выше, чем у мужчин с нормальными данными параметрами [46]. Показательны данные G.I. Russo и соавт., согласно которым инсулинорезистентность ведет к дислипидемии, проявляющейся в увеличении концентрации триглицеридов и снижении уровня ХЛПВП [33], что может вызывать и поддерживать воспалительную реакцию в ткани ПЖ и приводить к появлению СНМП [4].

Механизм влияния гипергликемии и гиперинсулинемии на рост

ПЖ и развитие СНМП может быть многогранным. Важными медиаторами, стимулирующими рост ПЖ, признают повышенную концентрацию инсулина крови и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), которые участвуют в стромально-эпителиальных взаимоотношениях [33]. Повышенная концентрация глюкозы усиливает оксидантный стресс и ведет к развитию инсулинорезистентности с гиперинсулинемией, а инсулин является митогеном, фактором роста и анти-апоптозным агентом для эпителиальных клеток ПЖ, вызывающим митогенный эффект через определенные сигнальные пути [44]. При стойкой гиперинсулинемии уменьшается концентрация белка, связывающего IGF-1, который также является мощным митогеном, что ведет к повышению биодоступности этого фактора роста с активацией пролиферации клеток ПЖ и включением ряда нарушений [47]. При этом концентрация IGF-1 у больных с гипергликемией повышается [23], тогда как у больных ДГПЖ без МС концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 в крови и секрете ПЖ достоверно не отличается от этих показателей у мужчин с нормальной ПЖ [48].

Другим механизмом может быть влияние длительно существующей гипергликемии при МС на развитие СНМП через нейрогенную регуляцию тазовых органов. G.I. Russo и соавт. выявили достоверную взаимосвязь между МС, инсулинорезистентностью и выраженными расстройствами мочеиспускания, в частности, обструктивной симптоматики и объясняли это увеличением симпатического тонуса за счет стимулирующего влияния инсулина на ядра вентро-медиального гипоталамуса, следствием чего является повышенная продукция катехоламинов [33]. Особенно это проявляется при сочетании инсулинорезистентности с ожирением [49]. По данным S. Celtek и соавт. длительно существующая гипергликемия ведет к усилению апоптоза

нейронов тазовых нервных ганглиев, который более выражен в парасимпатическом нейронах [50]. В результате происходит смещение симпато-парасимпатического баланса в сторону преобладания симпатической стимуляции.

Кроме того, артериальная гипертония, как один из компонентов МС, также сопряжена с повышением симпатического тонуса и  $\alpha 1$ -адренорецепторов. Это по мнению S. Zhao и соавт. может вести к повышению тонуса шейки мочевого пузыря и снижению контрактильности детрузора, что ведет к формированию обструктивных СНМП [23]. Подтверждением этого являются данные E.C. Hwang и соавт., полученные при обследовании 295 мужчин, поступивших для оперативного лечения ДГПЖ [51]. Выявлено, что при наличии у пациентов артериальной гипертонии выраженность расстройств мочеиспускания, оцененная по IPSS (в том числе обструктивных симптомов), а также объем ПЖ были больше, чем у пациентов без гипертонии и факторов риска ее развития (диабет, курение, дислипидемия).

### **РОЛЬ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДГПЖ И СНМП У БОЛЬНЫХ С МС**

L. Vignozzi и соавт. выдвинули гипотезу, что МС и гиперинсулинемия стимулирует рост ПЖ через механизмы, связанные с хроническим воспалением. Выявлено возрастание экспрессии интерлейкина-8 (ИЛ-8) в ткани гиперплазированной ПЖ, как реакция на окисленные липопротеиды низкой плотности у больных с МС и сниженной концентрацией липопротеинов высокой плотности, а также синэргичное влияние других компонентов МС на маркеры воспаления и ремоделирование ткани ПЖ [52,53]. Клетки воспаления продуци-

руют факторы роста, которые стимулируют пролиферацию фибромускулярных структур гиперплазированной ПЖ [44].

Ряд авторов находили связь между более быстрым развитием ДГПЖ и СНМП на фоне МС и воспалительными изменениями в ткани ПЖ. В обзоре Q. He и соавт. показано, что у больных с МС имеется провоспалительное состояние, что приводит к инфильтрации ткани ПЖ и окружающей клетчатки клетками воспаления, ремоделированию ткани и избыточному росту ПЖ [54]. В биоптатах ПЖ находят повышенный уровень клеток воспаления, который коррелировал с показателем массы ПЖ и IPSS. Исследуя взаимосвязь хронического системного воспаления, развития ДГПЖ и МС, K. Ozer и соавт. установили, что отношение нейтрофилы/лимфоциты в периферической крови, являющееся маркером системной воспалительной реакции, оказалось выше у больных с более высоким индексом IPSS, при возрасте старше 60 лет, большей массой тела и при объеме ПЖ более 35 см<sup>3</sup>, что, по мнению авторов, указывает на целесообразность включения противовоспалительной терапии в схему лечения больных ДГПЖ и МС [55].

Ожирение, также как и нарушение углеводного обмена, коррелирует с воспалением в ткани ПЖ и развитием ДГПЖ. При наличии избыточного висцерального жира происходит усиление оксидантного стресса и снижение экспрессии и активности основных цитопротективных ферментов, включая систему гемоксигеназы. Уровень гемоксигеназы 1 и 2 в ткани ПЖ снижался у больных с уровнем ХЛПВП более 40 мг/дл и уровнем триглицеридов менее 150 мг/дл по сравнению с пациентами, имеющими менее высокий уровень ХЛПВП и более высокий уровень триглицеридов при увеличении маркеров оксидантного стресса и ремоделировании ткани ПЖ [56]. I. Protosaltis и соавт. также установили связь между абдоминальным ожирением, ростом ПЖ и интрапростатическим со-

держание белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 3 (IFRBP-3), являющимся фактором клеточной пролиферации [57].

Длительно текущее воспаление у больных с МС ведет не только к усилению СНМП, но также и к морфологическим изменениям в мочевом пузыре, включая фиброз (сниженное отношение мышцы/соединительная ткань), лейкоцитарную инфильтрацию, вызванную гипоксией и экспрессию маркеров воспаления [58]. F. Cantiello и соавт. при гистологическом исследовании периуретральной части ПЖ выявили более выраженный фиброз у пациентов с МС по сравнению с больными, не имеющими этих метаболических нарушений и сделали заключение, что выраженный периуретральный фиброз, развившийся вследствие хронического воспаления у этих больных может быть причиной формирования СНМП вследствие утраты эластичности уретры [59]. Это может затруднять расширение уретры при мочеиспускании и повышать ее сопротивление потоку мочи.

### МС И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ДГПЖ И СНМП

Ускорение прогрессирования ДГПЖ и СНМП на фоне МС может ухудшать эффективность стандартной терапии этих больных. Имеются данные, что пациенты с ДГПЖ и МС вынуждены чаще прибегать к оперативному лечению по сравнению с пациентами с ДГПЖ, не имеющими метаболических нарушений [12,60]. J.G. Rap и соавт. выявили, что у 82% больных с ДГПЖ и МС развивалась острая задержка мочи, тогда как у пациентов без МС – только в 17% [17]. По данным В. Сао и соавт. эти цифры составляли 26,2% у больных с МС и 10,3% без МС [18]. То есть у больных с ДГПЖ на фоне МС более часто возникали показания для оперативного лечения.

По данным N.C. Sener и соавт. у больных с МС результаты оперативного лечения ДГПЖ путем транс-

уретральной резекции ПЖ (ТУРПЖ) оказались достоверно хуже, чем у сопоставимой группы пациентов без МС [61]. Через 6 месяцев после оперативного лечения у них оказались достоверно более высокие баллы IPSS (12,9±0,88 по сравнению с 11,2±0,87,  $p<0,05$ ) и более низкие показатели урофлоуметрии ( $Q_{max} = 13,9±1,12$  и  $18,2±0,81$  мл/сек соответственно,  $p<0,05$ ). При мультивариантном анализе выявили негативную связь гипергликемии и дислипидемии со степенью улучшения параметров мочеиспускания после операции. Гипергликемия и гипертония негативно влияли на восстановление  $Q_{max}$ , а гипертония и избыточная масса тела – на качество жизни, оцененное по опроснику QoL. При анализе эффективности хирургического лечения больных ДГПЖ T.K. Yang и соавт. установили, что у пациентов с избыточной массой тела функциональные результаты ТУРПЖ, оцененные по опросникам IPSS и QoL, оказались хуже, чем после лазерной вапоризации ПЖ, являющейся менее травматичной [62]. В то же время по данным O.U. Zorba и соавт. результаты оперативного лечения больных ДГПЖ, имеющих или не имеющих МС, достоверно не различались [63].

Таким образом, данные о влиянии МС на эффективность хирургического лечения больных ДГПЖ оказались неоднозначными. Аналогичная ситуация имеет место и в отношении медикаментозной терапии.

Среди вариантов медикаментозного лечения больных ДГПЖ препаратами первого ряда являются α-адреноблокаторы с дополнительным использованием препаратов других фармакологических групп (5-альфа редуктазы, ингибиторов ФДЭ 5) или без них. Ряд исследований показал, что эта терапия у больных с МС оказалась менее эффективной, чем у больных без метаболических расстройств. В частности, при сравнении эффективности терапии α-адреноблокаторами больных ДГПЖ с МС и без него Y. Akin и соавт. установили, что после 6 недель терапии

у больных с МС в меньшей степени улучшались: сумма баллов IPSS, показатели урофлоуметрии и индекс QoL, также было меньше больных, удовлетворенных результатами терапии. При этом наибольшие различия отмечены у больных с МС при окружности шеи более 42,5 см и окружности живота более 113,5 по сравнению с больными без МС, что свидетельствовало о существенном влиянии выраженности ожирения на эффективность терапии ДГПЖ [64].

А.Сугус и соавт. сравнили эффективность 3-месячной терапии больных ДГПЖ с МС и без него комбинацией  $\alpha$ -блокатора – празозина и ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы – финастерида и выявили существенное менее выраженное улучшение параметров мочеиспускания у пациентов с МС [65]. У них сумма баллов IPSS уменьшилась с  $16,9 \pm 8,5$  до  $11,0 \pm 8,0$  баллов, тогда как у больных без МС – с  $16,8 \pm 7,0$  до  $5,7 \pm 4,6$  баллов ( $p < 0,001$ ). При этом в меньшей степени улучшались как ирритативные, так и обструктивные симптомы, несмотря на то, что до начала терапии выраженность этих симптомов у больных с МС и без него была одинаковой. Также у больных с МС на фоне терапии в меньшей степени сокращался объем остаточной мочи. Прогностически значимыми в отношении сниженной эффективности медикаментозной терапии оказались такие компоненты МС, как повышенные уровни триглицеридов и глюкозы крови, и в меньшей степени увеличенная окружность живота.

Y.C. Lee и соавт. проанализировали эффективность терапии доксазолином GITS 109 больных с ДГПЖ и умеренно или сильно выраженными СНМП [66]. Они установили, что у больных с МС положительный эффект (уменьшение IPSS на  $\geq 4$  баллов

через 12 недель терапии) достигался достоверно реже, чем у пациентов без МС. Риск неэффективности терапии у больных с МС был в 4,26 раз выше, чем при отсутствии метаболических нарушений. При этом вероятность отсутствия терапевтического эффекта доксазолина возрастала с увеличением количества компонентов МС, имеющихся у данного пациента. Наиболее значимым компонентом МС в этом отношении оказался повышенный уровень глюкозы крови натощак, увеличивающий риск неэффективности терапии до 3,17.

В то же время Н. Уооп и соавт. не выявили достоверных различий в эффективности терапии тамсулозином в течение 24 недель больных с МС и СНМП в отношении симптомов, оцененных по IPSS, КНЮ-опроснику и опроснику по гиперактивности мочевого пузыря (ОВЮ) [67]. В этот анализ вошли как мужчины с ДГПЖ, так и женщины с гиперактивностью мочевого пузыря, причем они были объединены в одну группу, что, возможно, повлияло на результат анализа. При этом авторы отметили положительное влияние длительной терапии тамсулозином на ряд параметров обмена веществ, связанных с МС. К аналогичным выводам пришли S. Altin и соавт., сравнивая в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании влияние терапии альфузозином в течение 3 месяцев больных с СНМП при наличии или отсутствии МС [68]. Они выявили достоверное улучшение параметров мочеиспускания (IPSS, QoL и Qmax) как у пациентов с МС, так и без этих нарушений по сравнению с группой больных, получавших плацебо.

Таким образом, сведения об эффективности медикаментозной терапии ДГПЖ у больных с МС также

разнятся, хотя в большинстве исследований отмечено негативное влияние МС. Это может быть связано с неоднородностью изучаемых популяций с разным набором и выраженностью компонентов МС. При этом на одни компоненты МС терапия  $\alpha$ -адреноблокаторами или другими препаратами для лечения ДГПЖ может оказывать выраженный эффект, тогда как другие компоненты могут оказаться резистентны к этой терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной литературы свидетельствует, что МС способен стимулировать прогрессирование ДГПЖ и утяжелять СНМП у мужчин разных возрастных групп, особенно у пожилых пациентов с андрогенной недостаточностью. Изучение патогенеза выявило значимость таких факторов, как стойкая гипергликемия с развитием инсулинорезистентности, нарушение липидного обмена с характерными биохимическими изменениями и хроническая воспалительная реакция, индуцированная метаболическими нарушениями. Однако данные о взаимосвязи этих факторов между собой и с их влиянием на СНМП разнятся и иногда противоречивы. Также неоднозначно мнение о влиянии МС на эффективность терапии больных ДГПЖ. Хотя во многих публикациях указывается на негативное влияние МС, в других исследованиях существенных различий не выявлено. Все это позволяет считать необходимым дальнейшее накопление научных данных по патогенезу МС и его влиянию на развитие ДГПЖ, СНМП и эффективность терапии этих больных. ■

**Ключевые слова:** метаболический синдром, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, патогенез, терапия.

**Key words:** metabolic syndrome, benign prostatic hyperplasia, symptoms of the lower urinary tract, pathogenesis, therapy.



**Резюме:**

Обзор посвящен анализу современной литературы о влиянии метаболического синдрома (МС) на развитие и прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и вызванные ею расстройства мочеиспускания, обозначаемые как симптомы нижних мочевых путей (СНМП). Показано, что у больных с МС ДГПЖ выявляется достоверно чаще, чем у мужчин соответствующего возраста, не имеющих метаболических расстройств. При этом у больных с МС и впервые выявленной ДГПЖ объем железы оказывался больше, чем у больных без МС. При динамическом наблюдении у больных с МС наблюдалось более быстрое увеличение массы предстательной железы, а в ряде публикаций отмечен более быстрый рост уровня ПСА. В отношении влияния МС на выраженность СНМП данные разноречивы: одни авторы отмечают негативное влияние МС на состояние мочеиспускания у больных ДГПЖ, другие не находят этого, а в ряде публикаций отмечено даже лучшее состояние мочеиспускания при наличии МС. Эти различия связывают с этническим фактором (в азиатской популяции мужчин негативное влияние МС мало выражено по сравнению с европейцами), образом жизни и характером питания. Негативное влияние МС на прогрессирование ДГПЖ и СНМП возрастает при увеличении количества факторов МС, имеющих у больных. При этом основную роль отводят нарушениям липидного и углеводного обмена с развитием абдоминального ожирения, гипергликемии и инсулинорезистентности вплоть до развития диабета 2-го типа. Обсуждают механизмы взаимосвязи метаболических нарушений и стимуляции пролиферации клеток предстательной железы и прогрессирования СНМП. В большинстве публикаций отмечено уменьшение эффективности медикаментозного лечения больных с МС и ДГПЖ по сравнению с популяцией мужчин с ДГПЖ без МС, что ведет к более частому развитию у них острой задержки мочи и необходимости прибегать к хирургическому лечению, которое также по данным ряда авторов реже приводит к нормализации мочеиспускания. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по выявлению особенностей патогенеза ДГПЖ, развивающихся на фоне МС, и коррекции методов лечения этих пациентов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Summary:****Metabolic syndrome: its influence on benign prostate hyperplasia (BPH) progression, lower urinary tract symptoms (LUTS) and the effectiveness of BPH treatment. Literature review**

*V.I. Kirpatovskiy, O.S. Chochuev, O.N. Nadtochiy, E.V. Frolova, A.V. Kazachenko*

This review is dedicated to the analysis of recently published data related to the influence of metabolic syndrome (MS) on the development and progression of benign prostate hyperplasia (BPH) and urination disorders, which are denoted as lower urinary tract symptoms (LUTS). It has been shown that patients with MS are diagnosed with BPH significantly more often than men of the same age, who do not suffer from metabolic disorders. At the same time, the volume of the prostate was larger in patients with MS, who have recently been diagnosed with BPH, in comparison with patients without MS. Dynamic monitoring of patients with MS has demonstrated more rapid growth of prostate mass; several papers report on the rapid increase in the level of prostate specific antigen (PSA). The data related to the influence of MS on LUTS is controversial: some authors indicate the negative impact of MS on urination in patients with BPH, whereas the others do not. Several papers even describe the improvement of urination in patients with MS. These differences are claimed to be linked to ethnic factors: negative impact of MS is less significant in Asian men, in comparison with European population, as well as lifestyle and nutritional patterns. The increase in the negative impact of MS on the progression of BPH and LUTS correlates with MS factors, which are also present in patients. In this case, the main role is attributed to the disorders of lipid and carbohydrate metabolism, which is accompanied by abdominal obesity, hyperglycemia and insulin resistance, which includes diabetes mellitus type 2. The mechanisms which describe the interconnection of metabolic disorders, stimulation of prostate cells proliferation and LUTS progression are under discussion. Most publications point to the decrease in the effectiveness of medication-assisted treatment of patients with MS and BPH, in comparison with men with BPH, who do not suffer from MS. This way of treatment leads to the more often development of urinary retention and also to the necessity of surgical intervention, which leads to the normalization of urination less often, according to a number of authors. This data indicates the necessity of further research aimed at unraveling the peculiarities of BPH pathogenesis, associated with MS and also the need to improve the methods of treatment of these patients.

*Authors declare lack of the possible conflicts of interests.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008; 179 (5suppl): 75-80. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.141.
2. 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.
3. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 39(2):151-158.
4. Nandeeshha H, Koner BC, Dorairajan LN, Sen SK. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clin Chim Acta* 2006; 370(1-2): 89-93.
5. Lee S, Min HG, Choi SH, Oh SW, Kim YJ, Park Y, et al. Central obesity as a risk factor for prostatic hyperplasia. *Obesity (SilverSpring)* 2006; 14(1): 172-179.
6. Lee RK, Chung D, Chughtai B, Te AE, Kaplan SA. Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms. *BJU* 2012; 110(4): 540-545. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10819.x
7. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol* 2016; 13(2):108-119. doi: 10.1038/nrurol.2015.301
8. Churilla JR, Fitzhugh EC, Thompson DL. The metabolic syndrome: how definition impacts the prevalence and risks in US adults: 1999-2004 NHANES. *Metab Syndr Ralat Disord* 2007; 5(4):331-342. doi: 10.1089/met.2007.0010
9. 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; 1(13):157-162.
10. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Заболевания предстательной железы и метаболический синдром: новая патогенетическая концепция. *Медицинский алфавит* 2011; 4(20):38-43.
11. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинин С.Ю. Варианты клинического течения и морфометрических параметров доброкачественной гиперплазии пред-



- стательной железы у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом. *Урология* 2015;(5):66-69.
12. Ryl A, Rotter I, Miazgowski T, Slojewski M, Dolegowska 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.
  13. Chen Z, Miao L, Gao X, Wang G, Xu Y. Effect of obesity and hyperglycemia on benign prostatic hyperplasia in elderly patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Int J Clin Exper Med* 2015; 8 (7):11289-11294.
  14. 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; 93:214-219. doi: 10.1159/000357760.
  15. 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; 17 (5):826-830. doi: 10.4103/1008-682X.148081.
  16. Di Bello JR, Ioannou C, Rees J, Challacombe B, Maskell J, Choudhury N, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components among men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large cross-sectional, UK epidemiological study. *BJU Int* 2016; 117 (5): 801-808. doi: 10.1111/bju.13334.
  17. 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):10-16. doi: 10.1159/000354026.
  18. Cao B, Sun HB, Su JH, Shen MS, Cao ZG, Jia RP, et al. Correlation between metabolic syndrome and clinical progression in patients with benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua YiXue ZaZhi* 2010; 90(40): 2823-2825.
  19. 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; 182(4):1458-1462. doi: 10.1016/j.juro.2009.06.047.
  20. Wang JE, Fu YY, Kang DY. The association between metabolic syndrome and characteristics of benign prostatic hyperplasia. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016; 95(19): e3243. doi: 10.1097/MD.0000000000003243.
  21. De Nunzio C, Cindolo L, Gacci M, Pellegrini F, Carini M, Lombardo R, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic enlargement: a possible link to storage symptoms. *Urology* 2014; 84(5):1181-1187. doi: 10.1016/j.urology.2014.07.018
  22. 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 meta-analysis. *BJU Int* 2015; 115(1):24-31. doi: 10.1111/bju.12728
  23. Zhao S, Chen C, Chen Z, Xia M, Tang J, Shao S, et al. 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; 13(3):2717-2726.
  24. Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ, Hsing AW. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002; 168(2):599-604.
  25. 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; 179(5):1891-1895. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.029
  26. Hadsheno 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.
  27. Martin SA, Haren MT, Marshall VR, Lange K, Wittert GA. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol* 2011; 29(2):179-184. doi: 10.1007/s00345-010-0605-8
  28. 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 Man* 2015; 7(3):e27253. doi: 10.5812/numonthly.7(3)2015.27253.
  29. Kwon H, Kang HC, Lee JH. Relationship between predictors of the risk of clinical progression of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome in men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urology* 2013; 81(6):1325-1329. doi: 10.1016/j.urology.2013.01.042.
  30. Gao Y, Wang MJ, Zhang HY, Tan A, Yang X, Qin X, et al. Are metabolic syndrome and its components associated with lower urinary tract symptoms? Results from Chinese male population survey. *Urology* 2012; 79(1):194-201. doi: 10.1016/j.urology.2011.07
  31. Park HK, Lee HW, Lee KS, Byun SS, Jeong SJ, Hong SK, et al. Relationship between lower urinary tract symptoms and metabolic syndrome in a community based elderly population. *Urology* 2008; 72(3):556-560. doi: 10.1016/j.urology.2008.03.043
  32. Kirby MG, Wagg A, Cardozo L, Chapple C, Castro-Diaz D, de Ridder D, et al. Overactive bladder: is there a link with metabolic syndrome in men? *Neurourol Urodyn* 2010; 29(8):1360-1364. doi: 10.1002/nau.20892
  33. Russo GI, Castelli T, Urzi D, Privitera S, La Vignera S, Condorelli RA, et al. Emerging link between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review. *Int J Urol* 2015; 22(11):982-990. doi: 10.1111/iju.12877.
  34. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men. *Eur Urol* 2014; 66(4): 619-622. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.026.
  35. Jin B, Turner L, Zhou Z, Zhou E, Handelsman DJ. Ethnicity and migration as determinants of human prostate size. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10):1613-1619.
  36. Byun HK, Sung YH, Kim W, Jung JH, Song JM, Chung HC. Relationship between prostate-specific antigen, prostate volume and components of metabolic syndrome in healthy Korean men. *Korean J Urol* 2012; 53:774-778.
  37. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29(3): 310-316.
  38. 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; 116(1): 124-130. doi: 10.1111/bju.12931.
  39. Греков Е.А., Кирпатовский В.И., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Казаченко А.В. Оценка влияния метаболического синдрома, андрогенного дефицита и стресса на развитие хронической болезни почек и печени у самцов белых крыс. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(4): 8-14.
  40. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Греков Е.А., Кабанова И.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Надточий О.Н. Влияние экспериментально вызванного метаболического синдрома на функциональное состояние мочевого пузыря у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(1):8-13.
  41. Chu KF, Rotker K, Ellsworth P. The impact of obesity on benign and malignant urological conditions. *Postgrad Med* 2013; 125 (4):53-69. doi: 10.3810/pgm.2013.07.2679.
  42. Parsons JK, Sarma AV, Mc Vary K, Wei JT. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. *J Urol* 2009; 182 (6 suppl):27-31. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.086.
  43. Ксенева С.И., Юрмазов З.А., Удут В.В. Влияние немедикаментозной коррекции метаболического синдрома на состояние предстательной железы у пациентов молодого возраста. *Евразийский Союз Ученых* 2016; 2-2 (23): 64-66.
  44. Расин М.С. Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(1):52-57.
  45. Park YW, Kim SH, Kwon H, Kang HC, Cho K, Lee KI, et al. The relationship between lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and the number of components of metabolic syndrome. *Urology* 2013; 82(3): 674-679. doi: 10.1016/

j.urology.2013.03.047

46. Yim SJ, Cho YS, Joo KJ. Relationship between metabolic syndrome and prostate volume in Korean men under 50 years of age. *Korean J Urol* 2011; 52:390-395.
47. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Klee GG, Lieber MM, et al. Insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3 and urologic measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2003; 157(9): 784-791.
48. Ceylan C, Serel A, Doluoglu OG, Armagan A, Yuksel S. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia. *Urol J* 2014; 10(4):1067-1071.
49. Mc Vary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174(4 Pt1):1327-1433.
50. Celtek S, Rodrigo J, Lobos S, Fernandez P, Serrano J, Moncada S. Selective nitric oxide neurodegeneration in diabetes mellitus – a nitric oxide-dependent phenomenon. *Br J Pharmacol* 1999; 128(8):1804-1812.
51. Hwang EC, Kim SO, Nam DH, Yu HS, Hwang I, Jung SI, et al. Men with hypertension are more likely to have severe lower urinary tract symptoms and large prostate volume. *Low Urin Tract Symptoms* 2015; 7(1):32-36. doi: 10.1111/luts.12046.
52. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Santi R, Corona G, Morelli A, et al. Fat boost, while androgen receptor activation counteracts BPH-associated prostate inflammation. *Prostate* 2013; 73(8):789-800. doi: 10.1002/pros.22623.
53. 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. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16(1):101-106. doi: 10.1038/pcan.2012.44.
54. 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; 19(1):7-13. doi: 10.1038/pcan.2015.43
55. 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* 2016. Jul. 28. Epub. ahead of print.
56. Vanella L, Russo GI, Cimino S, Fragalà E, Favilla V, Li Volti G, et al. Correlation between lipid profile and heme oxygenase system in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2014; 83(6): 1444.e7-13. doi: 10.1016/j.urology.2014.03.007.
57. Protosaltis I, Ploumidis A, Sergentanis TN, Constantoulakis P, Tzirogiannis K, Kyprianidou C et al. Linking pre-diabetes with benign prostatic hyperplasia. IGFBP-3: a conductor of benign prostatic hyperplasia development orchestra? *PLoS One* 2013; 8(12): e81411. doi: 10.1371/journal. Pone.0081411.
58. Morelli A, Comeglio P, Filippi S, Sarchielli E, Vignozzi L, Maneschi E, et al. Mechanism of action of phosphodiesterase 5 inhibition on metabolic syndrome-associated prostate alteration: an experimental study in the rabbit. *Prostate* 2013; 73(4):428-441. doi: 10.1002/pros.22584.
59. Cantiello F, Cicione A, Salonia A, Autorino R, Ucciero G, Tucci L, et al. Metabolic syndrome correlates with peri-urethral fibrosis secondary to chronic prostate inflammation: evidence of a link in a cohort of patients undergoing radical prostatectomy. *Int J Urol* 2014; 21(3): 264-269. doi: 10.1111/iju.12233.
60. Kadhihasanoglu M, Ozbek E. Letter to the editor: Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2015; 56(12):845-846. doi: 10.4111/kju.2015.56.12.845.
61. Sener NC, Zengin K, Ozturk U, Bas O, Ercil H, Ekici M, et al. The impact of metabolic syndrome on the outcomes of transurethral resection of the prostate. *J Endourol* 2015; 29(3):340-343. doi: 10.1089/end.2014.0562.
62. Yang TK, Hsiao PJ, Yang HJ, Liao CH, Chiang HS, Chien KL. Body mass index and age are predictors for symptom improvement after high-power laser vaporization for benign prostatic hyperplasia. *J Formos Med Assoc* 2015; 114(3):268-273. doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.012.
63. Zorba OU, Uzun H, Akca G, Vazar S. The effect of different metabolic syndrome definitions on the relationship between metabolic syndrome and LUTS in men with benign prostatic enlargement. *Am J Mens Health* 2016. pii: 1557988316638654.
64. Akin Y, Gulmez H, Atez E, Gulum M, Savas M. Preliminary assessment of neck circumference in benign prostatic hyperplasia in patients with metabolic syndrome. *Int Braz J Urol* 2017; 43(1):95-103. doi: 10.1590/s1677-5538.IBJU.2016.0139.
65. Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Talalei A, Moradi A, Rafiee M et al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2014; 55(12): 814-820. doi: 10.4111/kju.2014.55.12.814.
66. Lee YC, Liu CC, Juang YS, Wu WJ, Li WM, Yen HC, et al. The impact of metabolic syndrome on the responsiveness to  $\alpha$ 1-blocker in men with LUTS/BPH. *Int J Clin Pract* 2013; 67(4):356-362. doi: 10.1111/ijcp.12086.
67. Yoon H, Yoon HS, Lee YS, Cho ST, Han DH. Effect of tamsulosin on lower urinary tract symptoms patients with metabolic syndrome. *Urology* 2016; 88:135-142. doi: 10.1016/j.urology.2015.07.074.
68. Altin S, Ozan T, Ilhan S, Ilhan N, Onur R. Metabolic syndrome does not impair the response to alfuzosin treatment in men with lower urinary tract symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Turk J Urol* 2015; 41(3):125-31. doi: 10.5152/tud.2015.89656.

## REFERENCES (2, 10, 11, 39, 40, 43, 44)

2. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analis uronefrologicheskoy zabolevaemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za desyatiletniy period (2002-2012 gg) po dannim ofitsialnoy statistiki. [Analysis of the uronefrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002-2012) according to the official statistics]. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2014;(2):4-11 (in Russian).
10. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Zabolevaniya predstatel'noy zhelezi i metabolicheskiiy syndrome: novaya patogeneticheskaya kontseptsiya. [Diseases of the prostate and metabolic syndrome: a new pathogenetic concept]. *Meditinskiy al'favit* 2011; 4(20):38-43 (in Russian).
11. Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Kalinchenko S.Yu. Varianti klinicheskogo techeniya i morfometricheskikh parametrov dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezi u muzhchin s metabolicheskim syndromom i androgenim defitsitom. [Features of clinical course and morphometric parameters of benign prostatic hyperplasia in men with metabolic syndrome and androgen deficiency]. *Urologiya* 2015;(5):66-69 (in Russian).
39. Grekov E.A., Kirpatovskiy V.I., Golovanov S.A., Drozdeva V.V., Kazachenko A.V. Otsenka vliyaniya metabolicheskogo syndrome, androgennogo defitsita i stressa na razvitie chronicheskoy bolezni pochek i pecheni u samtsov belikh kris. [Metabolic syndrome, androgen deficiency and stress: estimation of the influence on the development of chronic kidney and hepatic disease in male white rats]. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2012;(4): 8-14 (in Russian).
40. Kirpatovskiy V.I., Mudraya I.S., Grakov E.A., Kabanova I.V., Golovanov S.A., Drozdeva V.V., Nadochiy O.N. Vliyanie eksperimental'no vizvannogo metabolicheskogo syndrome na funktsionalnoye sostoyanie mochevogo puzirya u kris. [Influence of the experimental metabolic syndrome on the function of the urinary bladder in rats]. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2013;(1):8-13 (in Russian).
43. Kseneva S.I., Yurmazov Z.A., Udut V.V. Vliyanie nemedikamentoznoy korektsii metabolicheskogo syndrome na sostoyanie predstatel'noy zhelezi u pacientov molodogo vozrasta. [Effect of non-pharmacological correction on the metabolic syndrome on the condition of the prostate in young patients]. *Evrasiyskiy Soyuz Uchenikh* 2016; 2-2(23):64-66 (in Russian).
44. Rasin M.S. Khronicheskoe vospalenie i insulinorezistentnost v patogeneze dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezi (obzor literaturi). [Chronic inflammation and insulin resistance in the pathogenesis of benign prostate hyperplasia (review)]. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(1):52-57 (in Russian).