

Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы)

Chronic inflammation and insulin resistance in the pathogenesis of benign prostate hyperplasia (review)

M.S. Rasin

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is an important problem in elder men. BPH was shown to be linked to many other diseases: obesity, arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus type 2, psoriasis, non-alcoholic fat liver disease and many others. The common for all those diseases is a chronic indolent inflammation (low grade inflammation, LGI) and inflammation-induced insulin resistance (IR). Features of LGI and IR are present in patients with BPH, and anti-inflammatory medications ameliorate the BPH symptoms. In all described conditions anti-inflammatory cytokines and IR markers were shown to be increased: C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and others. The apprehension of the LGI and IR role in development of many diseases (including BPH) is a major step forward in the last 10 years. This could empirically clarify the fact of BPH regression with regular physical activity, diet with low content of saturated and oxidized fatty acids, control of carbohydrates metabolism, restriction of the emotional stress and open new possibilities for the search of effective pharmaceuticals, which should suppress LGI and IR. Specific inhibition of the LGI and SR is a new strategy in BPH treatment. Those medications are metformin and pioglitazone. This warrants further studies investigating suppression of the systemic inflammation.

М.С. Расин

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является важной проблемой мужчин пожилого и старческого возраста [1]. ДГПЖ страдает 40-50% мужчин в возрасте 50 лет и около 80% – в возрасте 70 лет. Адреноблокаторы и ингибиторы 5 α -редуктазы, как правило, начинают применяться через длительное время после появления первых симптомов нижних мочевых путей, серьезно отражающихся на качестве жизни пациентов, ведущих к депрессии, часто требующих оперативного вмешательства, увеличивающих смертность и экономические потери общества [2]. Профилактика ДГПЖ практически не ведется, так как этиология и патогенез этого заболевания изучены недостаточно. Имеются данные, проанализированные в обзоре И.А. Тюзикова, о связи ДГЖП с андрогенным дефицитом и ишемией тазовых органов, что патогенетически связано с хроническим воспалением [1]. Накоплено множество данных об ассоциации ДГПЖ со многими другими заболеваниями: ожирением, артериальной гипертонией, атеросклерозом, сахарным диабетом 2 типа (СД2), псориазом, неалкогольной жировой болезнью печени и другими [3-8]. Общим для всех указанных заболеваний, с которыми имеется ассоциация

у ДГПЖ, является состояние хронического системного вялотекущего воспаления низкой интенсивности (СВ, low grade inflammation) и индуцируемой воспалением инсулинорезистентности (ИР) [9]. Признаки СВ и ИР имеются у больных ДГПЖ и противовоспалительные средства оказывают позитивный эффект на симптомы ДГПЖ [10]. При указанных состояниях отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов и маркеров СВ: С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и других [11]. Следует подчеркнуть, что речь идет не о локальном воспалении (простатите), а о системном процессе, сущность которого будет рассмотрена ниже. Признание ведущей роли СВ и ИР, как модифицируемых факторов риска развития ДГПЖ, является новой парадигмой для профилактики и открывает новые возможности в поисках терапевтических средств [2]. В связи с этим, специалистам в области урологии важно иметь четкое представление о системном воспалении (СВ), инсулинорезистентности (ИР), механизма их связи с развитием ДГПЖ и возможностью применения специфических средств, снижающих активность СВ и ИР, с целью профилактики и лечения ДГПЖ. Эти вопросы обсуждаются в данной статье на основе анализа литературных данных.

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ (СИСТЕМНОЕ ВЯЛОТЕКУЩЕЕ ВОСПАЛЕНИЕ, СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ, LOW GRADE INFLAMMATION)

Системное воспаление – реакция иммунной системы на персистирующие повреждающие стимулы. В этиологии СВ основное место занимают: 1) хронический стресс, в том числе, психосоциальный [12], 2) избыточное по калорийности и содержанию липидов питание, ведущее к ожирению, 3) гипокинезия, 4) хронические бактериальные и вирусные инфекции. В развитии СВ большую роль играют генетические особенности как иммунной системы, так и физиологических систем, реагирующих на внешние стимулы.

При СВ активируются сигнальные пути провоспалительных ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ): каппа В (NFκB), AT-1, MAP-киназного и других и противовоспалительных – рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (РАПП), в клетках крови и тканях, в макрофагах и их аналогах, лимфоцитах, адипоцитах. Выделяются цитокины: Интерлейкины 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), что ведет к продукции острофазных протеинов: фибриногена, сиаловых кислот, С-реактивного белка (СРБ). Персистирование повреждающих факторов ведет к постоянно повышенному уровню цитокинов. Клинически СВ определяется как повышение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в 2-4 раза, в отличие от острого локального воспалительного процесса, при котором наблюдается повышение цитокинов в десятки и сотни раз [9]. Острое воспаление либо заканчивается нормализацией показателей, либо остается в форме СВ, которое в эндотелии сосудов, мышечной и жировой ткани имеет особое значение [13]. Молекулярные механизмы, связывающие этиологические факторы с активацией внутриклеточных сигнальных

путей воспаления, изучены и представлены в ряде обзоров и экспериментальных работ [14].

Известно, что одним из важных факторов возникновения и развития хронических заболеваний внутренних органов является хронический стресс [15]. Со времен Г. Селье влияние стресса на организм человека связывают с активацией гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС), конкретно, с выделением гипоталамусом кортиколиберина, гипофизом – кортикотропина и надпочечниками – кортизола. Вместе с симпатoadrenalовой системой (САС) ГГАС способствует энергетической и функциональной подготовке к преодолению стресса. Эта неспецифическая реакция (общий адаптационный синдром) практически идентична для многих видов стресса. До недавнего времени существовало кажущееся противоречие между известной мощной противовоспалительной активностью продуктов ГГАС, прежде всего, глюкокортикоидов, и провоспалительной ролью хронического стресса. Эта проблема проанализирована в обзоре Rui Tian и соавт. [10]. Многочисленными исследованиями подтверждено, что при длительных стрессорных ситуациях, таких как, «производственные», «жизненные трагедии», «связанные с уходом за тяжело больными детьми», «низким социально-экономическим статусом», «отсутствием социальной поддержки» и т.д., наблюдается не снижение уровня цитокинов воспаления, как при острым стрессорном эпизоде, а повышение, то есть, возникает состояние СВ. Это связано, по мнению ряда исследователей, с развитием резистентности ГГАС, уменьшением количества глюкокортикоидных рецепторов, являющихся факторами транскрипции, и снижением их транскрипционной активности, которая в норме путем трансрепрессии подавляет провоспалительные факторы: NFκB и AT-1 [16].

Повреждающее влияние гипокинезии обусловлено не только раз-

вивающимся ожирением, но и тем, что только работающие мышцы продуцируют миокины, модифицирующие функции иммунной системы и противодействующие СВ [17], а также влияющие на состояние эндотелия, жировой ткани и метаболизм в печени [18].

Диета «западного типа», богатая насыщенными жирами, с малым количеством пищевых волокон провоцирует СВ [19]. Насыщенные углеводами продукты повышают уровень СРБ независимо от массы тела и общей калорийности пищи, а также увеличивает риск развития СД2 в 2,5 раза [20].

Висцеральное ожирение сопровождается повышением секреции провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-6, и адипокинов: лептина, резистина, а также снижением противовоспалительного цитокина – адипонектина. Лица с висцеральным ожирением находятся постоянно в состоянии СВ [21].

Нарушения обмена липидов: избыток свободных жирных кислот (ЖК) в крови и накопление метаболически активной жировой ткани в брюшной полости и других органах является фактором риска развития СВ. Липидные медиаторы осуществляют регуляцию метаболизма и воспаления через семейство из 7 трансмембранных рецепторов, ассоциированных с G-протеином (GPCR), и Толл-подобные рецепторы (TLR), которые активируют провоспалительные ядерные транскрипционные факторы (ЯТФ): активирующий протеин-1 (AP-1) и ядерный фактор каппа В (NFκB). Активируются липидами и противовоспалительные ЯТФ – рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (РАПП). Причем, некоторые липиды действуют одновременно на оба типа рецепторов, осуществляя тонкую регуляцию этих процессов [22].

Связующими звеньями между СВ и болезнями внутренних органов являются как прямое повреждающее органы и системы влияние активированных клеток и цитокинов

иммунной системы, так и индуцируемая СВ инсулинорезистентность.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Инсулинорезистентность – это патологическое состояние, при котором взаимодействие инсулина с рецепторами в инсулин-чувствительных тканях: печени, скелетных мышцах и жировой ткани, не обеспечивает физиологические эффекты инсулина. Молекулярный механизм ИР заключается в частичной блокаде сигнального пути инсулина в клетке. Благодаря полной расшифровке инсулинового сигнального каскада, стало известно, что цитокины СВ действуют пострецепторно, на уровне передачи сигнала от инсулинового рецептора к его субстрату (ИРС-1 и -2) и далее к фосфоинозитид-3-киназе (PI3K), что прерывает, так называемый, «PI3K-Акт» сигнальный путь, проводящий основные метаболические (анаболические) эффекты инсулина. Снижается поглощение глюкозы гепатоцитами, адипоцитами и мышечной тканью, синтез гликогена и триглицеридов в печени, активируется гликолиз, липолиз и неогликогенез. Увеличивается циркуляция и окисление свободных жирных кислот (ЖК), что вызывает повреждение тканей, в том числе, гепатоцитов (липотоксичность). ИР создает постоянную тенденцию к развитию гипергликемии. Гипергликемия длительное время (иногда десятки лет) компенсируется повышенной продукцией инсулина – компенсаторной гиперинсулинемией. В периоде нормогликемии ИР может быть диагностирована по повышенному уровню инсулина натощак, в, так называемой, гомеостатической модели (НОМА), или в тесте «эугликемический гиперинсулинемический клэмп» по пониженному клиренсу глюкозы крови после внутривенного введения инсулина [23].

Ключевым фактором развития разнообразной патологии внутренних органов в условиях ИР является

то, что второй сигнальный путь инсулина: через митогенактивируемые протеинкиназы (МАПК), опосредующий эффекты инсулина, то есть, как фактора роста, стимулирующий пролиферацию, дифференциацию клеток и воспаление, не блокируется. В сочетании с гиперинсулинемией это приводит к дальнейшему усилению воспаления и гиперпролиферативным процессам, в том числе и в предстательной железе с развитием ДГПЖ и рака предстательной железы (РПЖ) [24].

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДГПЖ

Хроническое воспаление признается ведущим фактором развития ДГПЖ [2]. Гистологическими признаками СВ при ДГПЖ и РПЖ являются воспалительные инфильтраты в предстательной железе, состоящие из Т-лимфоцитов (CD 3+), 70-80% из них составляют Т-хелперы (CD 4+) и В-лимфоциты (CD 19, 20+) и 15% – макрофаги [25]. Данные клинического исследования Medical therapy of prostatic symptoms (MТOPS) свидетельствуют о наличии инфильтратов в биоптате ПЖ в начале исследования у 40% пациентов с ДГПЖ, особенно у лиц, имеющих высокий уровень специфического простатического антигена. Пациенты с явлениями СВ имели более высокий риск прогрессии ДГПЖ и развития задержки мочи [2]. В клиническом исследовании REduction by DUtasteride of prostate Cancer Events (REDUCE) только 22,6% пациентов не имели при биопсии предстательной железы признаков СВ, степень которого коррелировала с объемом аденоматозных узлов предстательной железы и индексом IPSS [26]. По данным ряда авторов цитокины воспаления, продуцируемые иммунными клетками, участвуют в развитии ДГПЖ [2-7]. Роль цитокинов воспаления в развитии ДГПЖ и РПЖ подробно описана в обзоре С. De Nunzio и соавт., которые на основании анализа литератур-

ных данных, считают хроническое воспаление основным фактором развития как ДГПЖ так и РПЖ, хотя авторы не делают различия между локальным воспалением (простатитом) и системным процессом [24]. Важные данные получены в проспективном исследовании J.M. Shenk и соавт., в котором установлена связь между высоким уровнем СРБ, интерлейкина-6 и низким уровнем рецепторов ФНА-а 1 и 2 типа и повышенным риском развития ДГПЖ [27]. В это исследование включались лица, не имеющие признаков ДГПЖ, с различными уровнями цитокинов в крови и в дальнейшем регистрировалась динамика развития симптомов нижних мочевых путей в зависимости от уровня цитокинов воспаления. Лица, систематически принимающие нестероидные противовоспалительные средства, имели меньший риск развития ДГПЖ. В трех исследованиях установлена связь между СВ и ДГПЖ: высокий уровень интерлейкина-6 [28].

Лица с ожирением, как известно, постоянно находятся в состоянии СВ и ИР [8, 12]. Установлена связь между ожирением, метаболическим синдромом и риском развития ДГПЖ [29]. СВ является связующим звеном между ДГПЖ и РПЖ [30]. Повышенный уровень цитокинов воспаления в крови влияет на развитие обоих заболеваний [31]. Метаболический синдром и СД2 также тесно ассоциированы с ДГПЖ. СД2 является конечной стадией развития ИР, которая за много лет до манифестации гипергликемии натощак (собственно, СД2) проявляется гиперинсулинемией [32]. Увеличенный уровень инсулина, действующего, как фактор роста, приводит к гиперплазии клеток предстательной железы [33]. Инфузия фактора, связывающего инсулиноподобный фактор роста ИФР-1, мышам приводила к уменьшению массы предстательной железы. В эксперименте, описанном N.U. Rahman и соавт., показано, что повышенный уровень липидов (холестерин, липопротеины низкой плот-

ности (ЛПНП)) вызывает увеличение предстательной железы [34].

Локальное и системное воспаление являются объектами терапии и профилактики ДГПЖ и РПЖ [35]. Предполагается, что наиболее рациональным методом профилактики ДГПЖ является соблюдение здорового образа жизни [1, 7]. Для вторичной профилактики предлагаются различные методы неспецифической противовоспалительной терапии, начиная от фитотерапии и заканчивая современными коксибами и антителами против фактора некроза опухолей-альфа [36]. Средства, специфически снижающие СВ и ИР, являются новой стратегией лечения ДГПЖ [37]. К таким средствам относятся метформин и пиоглитазон.

МЕТФОРМИН И ПИОГЛИТАЗОН В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ДГПЖ

Согласно обобщенным данным, пероральное антидиабетическое средство из класса бигуанидов – метформин (МФ), помимо гипогликемизирующего эффекта, снижает СВ и ИР, корригирует атерогенную дислипидемию и эндотелиальную дисфункцию, свойственные больным СД2 и лицам с ожирением, имеет выраженный антиоксидантный эффект, обладает противоопухолевой активностью [38]. Установлен терапевтический эффект МФ при атеро-

склерозе, инфаркте миокарда и сердечной недостаточности, неалкогольном стеатогепатите, диабетической нефропатии, псориазе, то есть при всех заболеваниях, ассоциированных с ДГПЖ. МФ считается наиболее безопасным, из всех применяемых для лечения СД2 медикаментов [38]. Имеются данные о торможении МФ пролиферации эпителия предстательной железы путем ингибции инсулиноподобного фактора роста ИФР-1 [39]. МФ предохраняет больных СД2 с ДГПЖ от развития РПЖ [40]. Очевидна целесообразность применения МФ в качестве средства первичной и вторичной профилактики ДГПЖ. К сожалению, соответствующие клинические исследования не проводились.

ПИОГЛИТАЗОН

Пиоглитазон (ПГ) – агонист ядерных транскрипционных факторов, рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом-гамма (РАПП-г), также, как МФ, обладает противовоспалительным действием и оказывает терапевтический эффект при всех вышеперечисленных заболеваниях, связанных с СВ и тесно ассоциированных с ДГПЖ. Также доказана безопасность применения ПГ [41]. ПГ снижает увеличение предстательной железы у крыс с ИР, вызванной богатой жиром диетой [42].

Тиазолидиноны (розиглитазон) и метформин, используемые в

терапии СД2, не увеличивают число новых случаев ДГПЖ, по сравнению, с препаратами сульфаниламочевина у больных СД2 [43]. Клинические исследования влияния МФ и ПГ при ДГП не проводились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Достижением последнего десятилетия следует считать внедрение концепции роли СВ и ИР, как факторов развития многих заболеваний, в частности, ДГПЖ [2]. Она объединяет эмпирически найденные факты позитивного влияния на развитие и регресс ДГПЖ регулярной физической нагрузки [7], диеты с низким содержанием насыщенных и окисленных жирных кислот [44], контроля углеводного обмена [45], борьбы с эмоциональным стрессом [46] и открывает новые возможности поиска эффективных фармакологических средств, подавляющих СВ и ИР. Анализируя патофизиологические представления о ДГПЖ, как следствия андрогенного дефицита, И.А. Тюзиков указывает на связь это процесса с общим дисгормональным состоянием и воспалением [47]. В этом плане следует продолжить немногочисленные пока попытки изучения эффекта мероприятий, направленных на подавление системного воспаления. ■

Резюме:

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является важной проблемой мужчин пожилого и старческого возраста. Накоплено множество данных об ассоциации ДГПЖ со многими другими заболеваниями: ожирением, артериальной гипертонией, атеросклерозом, сахарным диабетом 2 типа, псориазом, неалкогольной жировой болезнью печени и другими. Общим для всех указанных заболеваний является состояние хронического вялотекущего воспаления низкой интенсивности (СВ, low grade inflammation) и индуцируемой воспалением инсулинорезистентности (ИР). Признаки СВ и ИР имеются у больных ДГПЖ и противовоспалительные средства оказывают позитивный эффект на ее симптомы. При всех указанных состояниях отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов и маркеров СВ: С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и других. Достижением последнего десятилетия следует считать внедрение концепции роли СВ и ИР, как факторов развития многих заболеваний, в частности, ДГПЖ. Она объединяет эмпирически найденные факты влияния на регресс ДГПЖ регулярной физической нагрузки, диеты с низким содержанием насыщенных и окисленных жирных кислот, контроля углеводного обмена, борьбы с эмоциональным стрессом и открывает новые возможности поиска эффективных фармакологических средств, подавляющих СВ и ИР. Средства, специфически снижающие СВ и ИР являются новой стратегией лечения ДГПЖ. К таким средствам относятся метформин и пиоглитазон. В этом плане, следует продолжить немногочисленные пока попытки изучения эффекта, мероприятий, направленных на подавление системного воспаления.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, системное воспаление, инсулинорезистентность, метформин, пиоглитазон.

Key words: low grade inflammation, benign prostatic hyperplasia, insulin resistance, treatment..

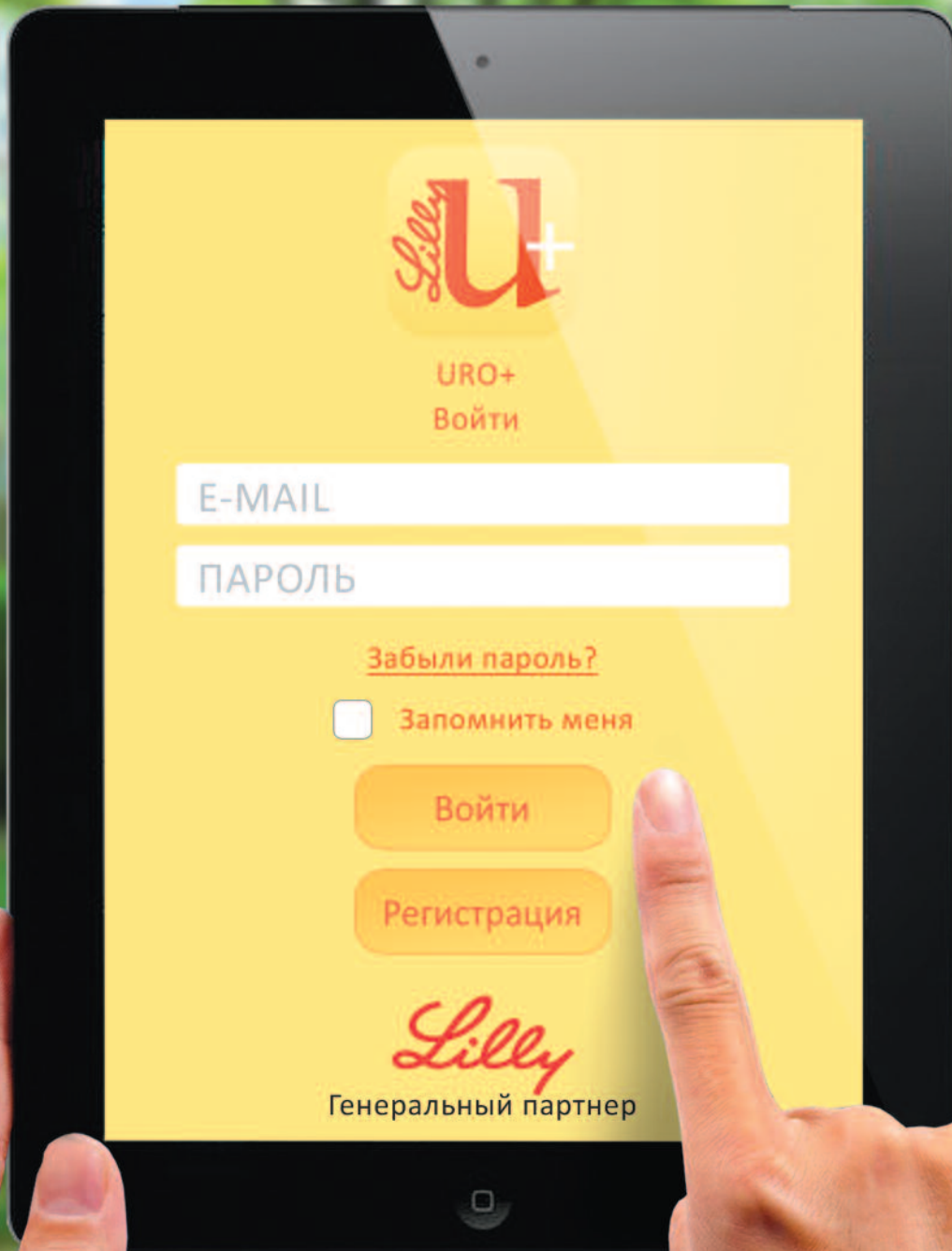
ЛИТЕРАТУРА

1. Тюзиков И.А. Патогенетические корреляции андрогенного дефицита и уронефрологических заболеваний почек у мужчин (литературный обзор). // Урология и генитальная хирургия 2012, №4, С. 3-12.
2. Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. // Indian J Urol. 2014. Vol. 30, N 2, P.170-176.
3. Parsons JK, Sarma AV, McVary K, Wei JT. Obesity and benign prostatic hyperplasia: Clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. // J Urol. 2013. Vol. 189, N 1, Supplement. P. 102-106.
4. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. // Eur Urol 2012. Vol. 61, N 3. P. 560-70.
5. Sarma AV, Parsons JK, McVary K, Wei JT. Diabetes and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms – What do we know? // J Urol 2009, Vol. 182, N 6, Supplement. P. 32-37.
6. Joseph MA, Harlow SD, Wei JT. Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. // Am J Epidemiol 2003, Vol. 157. P. 906-14.
7. Parsons JK, Kashefi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. // Eur Urol. 2008. Vol. 53. P. 1228-1235.
8. Расин М.С., Кайдашев И.П. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии. Новый взгляд на старые проблемы. // Укр мед журнал. 2014. N 1(99).
9. Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). // Prostate. 2005. Vol. 62, N1. P. 27-33.
10. Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. // Scientific World Journal. 2014. Vol. 2014, Article ID 780616.
11. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. // Psychosom Med. 2014. Vol. 76, N 3, P.181-189.
12. Кайдашев И.П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. // Международный эндокринологический журнал. 2011. Т.3, N 35, С. 35-40.
13. Miller G E, Chen E, Sze J. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-κB signaling. // Biological Psychiatry. 2008. Vol. 64, N 4. P. 266-272.
14. Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. // Trends Pharmacol Sci. 2013, Vol. 34, N 9. P. 518-530.
15. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Exploring the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action from sensitivity to resistance. // Endocr Dev. 2013. Vol. 24, N 41. P. 56-64.
16. Calcagni E, Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. // Ann N Y Acad Sci. 2006. N 1069. P. 62-76.
17. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. // J leukocyte biol. 2005. Vol. 78, N 4. P. 819-35.
18. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? // Exerc Sport Sci Rev. 2005. Vol. 33, N 3. P. 114-119.
19. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? // Br J Nutr. 2002. Vol. 88, Suppl. 2. P. 165-177.
20. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. // JAMA. 1997. Vol. 277, N 6. P. 472-477.
21. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Claire Lagathu, Min Ji Kim, Martine Caron, Hubert Vidal, Jacqueline Capeau, Bruno Feve. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. // Eur Cytokine Netw. 2006. Vol. 17, N 1. P. 4-12.
22. Wahli W, Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. // Trends Endocrinol Metab. 2012. Vol. 23, N 7. P. 351-363.
23. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. // Am J Physiol. 1979, Vol. 237, N 3. P. 214-223.
24. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, Sciarra A, Tubaro A. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. // Eur Urol. 2011. Vol. 60. P. 106-117.
25. Stroup SP, Palazzi-Churas K, Kopp RP, Parsons JK. Trends in adverse events of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the USA, 1998 to 2008. // BJU Int. 2012. Vol. 109, N 1. P. 84-87.
26. Fong YK, Milani S, Djavan B. Natural history and clinical predictors of clinical progression in benign prostatic hyperplasia. // Curr Opin Urol. 2005. Vol. 15, N 1. P. 35-38.
27. Shenk J.M., Kristal A.P., Neuhauser M.L., Catherine M Tangen, Emily White, Daniel W Lin. Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. // Am J Epidemiol. 2010. Vol. 171, N 5. P. 571-82.
28. Jennifer L. St. Sauver, Aruna V. Sarma, Debra J. Jacobson, Michaela E. McGree, Michael M. Lieber, Cynthia J. Girman, Ajay Nehra, and Steven J. Jacobsen. Associations between C-reactive protein and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptom outcomes in a population-based cohort. // Am J Epidemiol. 2009. Vol.169, N 11. P. 1281-1290.
29. Kristal AR, Arnold KB, Henk JM. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. // J Urol. 2007. Vol.177, N 4. P.1395-1400.
30. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, Sciarra A, Tubaro A. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. // Eur Urol. 2011. Vol. 60, N 1. P. 106-117.
31. Ganpule AP, Desai MR, Desai MM. Natural history of lower urinary tract symptoms: Preliminary report from a community-based Indian study. // BJU Int. 2004. Vol. 94. P. 332-334.
32. Stamatou K, Lardas M, Kostakos E, Koutsosiasos V, Michail E. The impact of diabetes type 2 in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia // Adv Urol. 2009. Article ID 818965..
33. Kleinberg DL, Ruan W, Yee D, Kovacs KT, Vidal S. Insulin-like growth factor (IGF)-I controls prostate fibromuscular development: IGF-I inhibition prevents both fibromuscular and glandular development in eugonadal mice. // Endocrinol. 2007. Vol.148, N 3. P. 1080-1088.
34. Rahman NU, Phonsombat S, Bochinski D, Rafael E. Carrion, Lora Nunes and Tom F. Lue. An animal model to study lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: The hyperlipidaemic rat. // BJU Int. 2007. Vol. 100, N 3, P. 658-663.
35. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. // BJU Int. 1999. Vol. 84, N 9. P.976-981.
36. Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM, Groeneveld FP, Thomas S, Bosch JL. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: The Krimpen study. // J Urol. 2009. Vol. 181, N 2. P. 710-716.
37. Astrup A. Book Review. The Metabolic Syndrome: Epidemiology, Clinical Treatment, and Underlying Mechanisms. // New Engl J Med. 2008. Vol. 359, N 3. P. 322-25.
38. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. // Clin Sci (Lond). 2012. Vol. 122, N 6. P. 253-270
39. Xiao, Xingyuan , Wang, Zongwei; Olumi, Aria F. Metformin regulates the proliferation of prostate epithelial cells inhibition of Insulin-like growth factor 1 receptor. // AUA University. Session Title: Benign Prostatic Hyperplasia: Basic Research. 2012. Poster Abstract: 1567 URL: https://www.auanet.org/University/abstract_detail.cfm?id=1567&meetingID=12ATL
40. Chin-Hsiao Tseng. Benign prostatic hyperplasia is a significant risk factor for bladder cancer in diabetic patients: a population-based cohort study using the National Health Insurance in Taiwan. Tseng // BMC Cancer. 2013 Vol.13. P.7.
41. Murff HJ, Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, Hung AH, Liu X, Griffin MR. Thiazolidinedione and Metformin use and the risk of benign prostate hyperplasia in veterans with diabetes mellitus. // J Mens Health. 2014. Vol. 11, N 4. P.157-162.
42. Vikram A, Jena G, Ramarao P. Pioglitazone attenuates prostatic enlargement in diet-induced insulin-resistant rats by altering lipid distribution and hyperinsulinaemia. // Br J Pharmacol. 2010 Vol.161, N 8. P.1708-1721.
43. Scherthner G, Currie CJ, Scherthner GH. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, Suppl. 2. P.155-161.
44. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhauser ML, Goodman P, Penson DF, Thompson IM. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: Results from the prostate cancer prevention trial. // Am J Epidemiol. 2008. Vol.167, N 8. P. 925-934.
45. Sarma AV, St Sauver JL, Hollingsworth JM, Jacobson DJ, McGree ME, Dunn RL, Lieber MM, Jacobsen SJ. Diabetes treatment and progression of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling black and white men. // Urology. 2012. Vol.79, N 1. P.102-107.
46. Ullrich PM, Lutgendorf SK, Leserman J, Turesky DG, Kreder KJ. Stress, hostility, and disease parameters of benign prostatic hyperplasia. // Psychosom Med. 2005. Vol. 67, N3. P.476-482.
47. Тюзиков И.А., Заболевания почек как клиническая «маска» андрогенного дефицита у мужчин. Лекция.ООО«Медицинский центр диагностики и профилактики-плюс», г.Ярославль. 30 марта 2013 года. // URL: http://vestnik.rncr.ru/vestnik/v13/papers/tyuzikov_v13.htm



Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех
урологических новостей!*



App Store



Google play