



Гормонально-метаболическая концепция патогенеза заболеваний предстательной железы

И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин*

ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль;

*кафедра эндокринологии ФПКМР РУДН, Москва, Россия

Метаболический синдром – комплексное понятие, включающее целый ряд находящихся в патогенетической связи, метаболических факторов (абдоминальное ожирение, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа, системное хроническое воспаление, а у мужчин – ещё и низкий уровень тестостерона). Он тесно связан с патогенезом заболеваний предстательной железы, их патофизиологические взаимоотношения рассматриваются в данном обзоре. Урологи и эндокринологи должны быть осведомлены о роли метаболического синдрома в происхождении заболеваний предстательной железы, поскольку новое понимание патогенеза урологических заболеваний и их патогенетическое лечение и профилактика в настоящее время возможны только на основе междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: метаболический синдром, предстательная железа, сахарный диабет 2 типа, ожирение, гипогонадизм, доброкачественная гиперплазия простаты, хронический простатит

Заболевания предстательной железы (аденома простаты и хронический простатит) являются одними из наиболее распространённых в урологической практике заболеваний, имеющих большое медико-социальное значение. Несмотря на столетнюю историю изучения их этиологии и патогенеза, неясности и трудности существующих методологических концепций делают их своеобразным «камнем преткновения» современной урологии. Это, в свою очередь, порождает известные существенные трудности в выборе патогенетических методов диагностики и лечения больных, что предопределяет неудовлетворительные результаты комплексного лечения заболеваний предстательной железы в настоящее время.

Однако, методологические трудности в решении задач управления заболеваниями предстательной железы сегодня сосуществуют с новыми данными о системно-метаболических факторах патогенеза заболеваний мочеполовой системы, которые уже нельзя игнорировать [1-7]. В настоящее время происходит иное понимание того, что гормонально-метаболические нарушения, входящие в понятие «метаболический синдром», не только активно участвуют в механизмах патогенеза урологических заболеваний у мужчин, но и оказывают существенное влияние на их клиническое течение, прогрессирование и прогноз [8-20].

Методология, эпидемиология и патофизиология метаболического синдрома. Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее актуальных

проблем современной медицины, привлекающей всё большее число специалистов – эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Большинству урологов он, к сожалению, не знаком.

Согласно современному определению Международной федерации диабета (2005), МС – это сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности (ИР) или сахарного диабета 2 типа (СД-2), гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертонии (АГ), нарушений системы гемостаза и хронического системного субклинического воспаления. Эта классификация наиболее широко используется в России. Известный в прошлом как синдром X, «смертельный квартет» и синдром инсулинорезистентности, МС сегодня рассматривается как совокупность находящихся во взаимосвязи сердечно-сосудистых факторов риска (СД-2/инсулинорезистентность, ожирение, атерогенная дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и системное хроническое воспаление) [19].

В течение ряда лет были даны многочисленные определения МС различными организациями, включая ВОЗ, Европейскую группу по изучению инсулинорезистентности (EGIR), Международную федерацию диабета (IDF), Национальную программу обучения по холестерину (NCEP), Взрослую группу лечения III (ATP III) и Американскую ассоциацию клинических эндокринологов (AAACE). Каждое из определений имеет много схожих критериев, включая наличие ожирения, гипергликемии, дислипидемии и гипертонии [19].



Лабораторная оценка, которая определяет эти вышеупомянутые критерии и число положительных критериев, необходимых для постановки диагноза МС, отличается в разных определениях, данных разными организациями. Дополнительно ВОЗ, AACE, EGIR, и IDF требуют присутствия некоторых определённых критериев (например, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии или центрального ожирения), чтобы дать определение МС, в то время, как определение NCEP ATP III не имеет подобных ограничений. Определение МС по критериям IDF (2005) является сегодня наиболее употребляемым в России, потому что включает ключевые концепции МС (ожирение и инсулинорезистентность), а при диагностике других критериев МС (уровень триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы крови) полагается на обычно используемую лабораторию, доступную большинству врачей [19].

МС – очень распространённое заболевание в современном обществе. Приблизительно 35-39% взрослого населения в США страдает МС, при этом он встречается примерно одинаково часто у мужчин и женщин [20-22]. Это не удивительно, потому что процент людей с избыточным весом и ожирением в США растёт, особенно число больных с так называемой супертучностью (суперожирением) (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 50) [22,23].

В настоящее время приблизительно 32% населения Земли страдают ожирением, а наиболее высокие показатели отмечаются среди афроамериканцев и испанцев. Частота СД-2 в США также увеличивается [24]. США являются уникальной страной в этой тенденции, поскольку ожирение и МС вообще стали распространёнными во всём мире и приобрели характер мировой метаболической эпидемии [27].

Достоверно известно, что МС сопровождается многочисленными сердечно-сосудистыми рисками [28,29]. Наличие МС (или даже наличие одного-двух его критериев) увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и СД-2 [29,30].

В исследованиях А.Н. Mokdad et al. (2000) показано, что люди с четырьмя или пятью компонентами МС, по сравнению с теми, у кого нет ни одного, имеют повышенный риск коронарной недостаточности в 3,7 раза и внушительное увеличение в 24,5 раза риска развития СД-2. Риски смертности от всех причин (таких, как острая коронарная недостаточность или сердечно-сосудистые заболевания) у них также оказались повышенными [30].

Результаты этих и других исследований убедительно свидетельствуют, что снижение уровня тестостерона также является важным компонентом метаболического синдрома, пока, правда, официально не закреплённым в рекомендациях [4].

Тем не менее, доказано, что гипогонадизм взаимосвязан с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа, находясь с ними в обратных корреляционных патогенетических связях [4,18].

В исследовании MMAS (2006) в группе из 3000 мужчин в течение 15 лет изучался риск развития МС. Было достоверно показано, что при каждом снижении уровня общего тестостерона на 1 стандартное отклонение у мужчин без ожирения риск развития МС составлял 1,41; при каждом снижении уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) на 1 стандартное отклонение наблюдалось повышение относительного риска МС на 1,65 [13].

В целом, мужчины с низким уровнем тестостерона и ГСПС риск развития метаболического синдрома увеличивается в 1,4 раза. Исследования, проведённые в Финляндии (2005) на 702 здоровых мужчинах, наблюдаемых в течение 11 лет, показали, что спустя 11 лет у 147 с низким уровнем тестостерона мужчин развился МС, у 57 мужчин – СД-2. На основании результатов исследования сделаны выводы, что низкий общий тестостерон является независимым предрасполагающим фактором к развитию МС и диабета, а гипогонадизм – ранним маркёром нарушений метаболизма глюкозы и инсулина [31].

Метаболический синдром в патогенезе заболеваний предстательной железы. В последнее время накапливается всё больше данных, свидетельствующих о ведущем влиянии гормонально-метаболических факторов на развитие и прогрессирование доброкачественной гиперплазии простаты (ДГП). Так, независимым фактором риска развития ДГП сегодня считается гиперинсулинемия [32].

Частота симптомов нижних мочевых путей (СНМП) вследствие заболеваний предстательной железы у мужчин старше 50 лет превышает 50% и этот показатель мало отличается в разных индустриализованных странах и увеличивается с возрастом [33]. Частота возрастного андрогенодефицита также увеличивается с возрастом, поэтому можно предполагать, что возрастная потеря уровня тестостерона влияет на функциональное состояние анатомических структур нижних мочевых путей, которые ответственны за происхождение СНМП [33-35].

У 70% мужчин с острой задержкой мочеиспускания (ОЗМ) на фоне ДГП имеется гипогонадизм, а уровень тестостерона является предиктором восстановления мочеиспускания при ОЗМ – у мужчин с низким уровнем тестостерона самопроизвольное восстановление самостоятельного мочеиспускания на фоне ОЗМ происходит реже, чем у нормогонадных больных [36].

Нераспознанный гипогонадизм может быть причиной неэффективности стандартной терапии хро-



нического простатита (ХП), ДГП и гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) [37].

В послеоперационном периоде после трансуретральной резекции аденомы простаты или открытой аденомэктомии, резидуальная дизурия может быть следствием нераспознанного ГАМП или андрогенодефицита [38].

Многочисленные исследования указывают на связь между эректильной дисфункцией и СНМП/ДГП/ХП, с одной стороны, и метаболическим синдромом и возрастным гипогонадизмом, с другой стороны [38,39]. Патогенетическая роль дефицита тестостерона у больных с ирритативными симптомами после хирургического лечения ДГП представляется очевидной [39].

Так, S.Karazindiyanoğlu et al. (2008) проанализировали результаты ТУР и надлобковой простатэктомии у 25 больных ДГП на фоне гипогонадизма и нарушений уродинамики. Они продемонстрировали значительные обратные корреляции между значениями тестостерона и детрузорным давлением в конце мочеотделения и на Qmax. Кроме того, они отметили, что функциональная активность детрузора мочевого пузыря напрямую зависит от уровня тестостерона в крови [7].

Андрогенотерапия впервые сегодня рассматривается в Европейских рекомендациях по ЛД как испытываемый метод терапии, направленной на простату (EAU, 2010) [40].

Уровень сывороточного С-реактивного белка, как маркера метаболического синдрома, может быть ассоциирован с интрапростатическим воспалением при ДГП, что также требует лечения хронического простатита у больных ДГП [41].

Патофизиологическая роль компонентов метаболического синдрома в патогенезе СНМП/ДГП/ХП. Такие компоненты, как артериальная гипертензия, СД-2, гиперинсулинемия, абдоминальное ожирение и дислипидемия тесно связаны с увеличенным риском развития ДГП и развития воспаления в ней [41,42].

Национальный институт здоровья (NIH) и Национальный институт старости (NIA) (1998) установили, что мужчины с СД-2, леченной АГ и дислипидемией имели более высокую медиану роста ДГП. Авторы отметили, что ежегодная шкала роста ДГП была непосредственно связана с диастолическим давлением крови и ожирением и обратно пропорционально связана с уровнями ЛПВП. Мультивариационный анализ показал, что уровень инсулина сыворотки крови непосредственно коррелировал с общим объемом простаты [42].

Ozden et al. (2007) обследовали 78 мужчин с СНМП и пришли к выводу, что присутствие МС против его

отсутствия было связано с достоверно более высоким общим объемом простаты (1,0 против 0,64 mL/y, соответственно) и медианой ежегодного прироста переходной зоны (1,25 против 0,93 mL/y, соответственно). Дополнительно, у больных МС были отмечены достоверно более высокие уровни простато-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови, который может быть индексом простатического объема, выраженности СНМП и, возможно, отложением хронического простатита, нередко развивающегося у больных ДГП [16].

Исследователи сообщают о тесных взаимосвязях между МС и СНМП, используя данные из Boston Area Community Health Survey, Kupelian et al. (2009) продемонстрировали, что присутствие МС было достоверно связано с более высоким баллом по шкале American Urological Association (AUA)-Symptom Index Score score ≥ 2 ; multivariate OR, 1,68). При оценке возрастных критериев оказалось, что мужчины моложе 60 лет с МС более вероятно сообщали о периодическом неполном опорожнении мочевого пузыря и ноктурии [39].

DePina et al. (2009) в обобщенном моновариационном анализе показали, что МС и его компоненты (особенно артериальная гипертензия и леченная артериальная гипертензия, повышенный уровень сахара крови или леченный СД-2, а также увеличение окружности талии) были ассоциированы с большей выраженностью СНМП [1].

Michel M. et al. (2004) показали в ретроспективном мультивариационном анализе, что АГ была непосредственно напрямую связана с СНМП по шкале IPSS и была обратно пропорциональна максимальной объемной скорости потока мочи (Qmax). Точно так же диабет был связан с более высоким баллом по шкале IPSS и более низкой максимальной объемной скоростью потока мочи (Qmax) [2].

В Японском перекрестном исследовании с мультивариационным анализом показано, что мужчины, получающие терапию АГ или СД-2, достоверно чаще сообщают о СНМП [43].

Одно из объяснений патогенетического единства МС и заболеваний предстательной железы включает гиперинсулинемию и индуцированную ею автономную симпатическую гиперактивность [44,45]. Гиперинсулинемия связана с повышенной симпатической активностью через нарушение метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах, что ведёт к переходу клеточного цикла Кребса для получения энергии к утилизации липидов, а для этого требуются доступные липолитические гормоны. Обычно ими являются катехоламины, повышение уровня которых в гипоталамусе индуцирует усиление функциональной активности α -адренорецепторов, в том числе, гладких мышц



простатической капсулы и шейки мочевого пузыря. Эта концепция изучалась на животных моделях, и у человека, и было доказано, что в лабораторной модели крысы повышенная автономная активность может стимулировать рост простатического железистого эпителия [44].

McVary K. et al. (2005) обследовали мужчин с СНМП/ДГП вследствие повышенной автономной активности после tilt-table testing («тест наклоняемого стола»). Они показали, что маркеры автономной гиперактивности (повышение уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений и повышение в сыворотке или моче уровня катехоламинов) были положительно связаны с субъективными маркерами СНМП (баллы по шкале AUA, качество жизни и суммарный индекс ДГП) [44].

Дополнительный мультивариационный анализ показал достоверную положительную корреляцию между плазменным уровнем норэпинефрина после теста и объёмом транзиторной зоны простаты. McVary выдвинул гипотезу, что повышенная автономная активность может воздействовать на α -адренорецепторы, что вызывает сокращения мышц во всех отделах мужского уrogenитального тракта, включая простату, шейку пузыря и уретру, таким образом, способствуя увеличению СНМП, характерных как для ДГП, так и ХП [44].

Другой механизм участия МС в патогенезе заболеваний предстательной железы может быть следствием уменьшения экспрессии NOS (N-ω-синазазы) и снижения синтеза оксида азота (NO), что приводит к общему снижению NO-зависимой иннервации простаты на фоне более низких уровней NO и МС-активности в транзиторной зоне простаты. Это может приводить к усилению пролиферации гладких мышц, увеличению простаты и, следовательно, СНМП. Кроме того, распределение eNOS и MCH2 говорит, что оксид азота (NO) является важным регулятором региональной простатической гемодинамики [44].

Нарушение регуляции экспрессии NOS и вызванный этим дефицит оксида азота (NO) в сосудистой стенке могут играть важнейшую роль в другом возможном патологическом механизме СНМП/ДГП/ХП – развитии тазового атеросклероза, индуцированного МС [45]. Многочисленные исследования на животных показали связь атеросклероза и хронической ишемии мочевого пузыря и простаты [46,47]. У кроликов с лабораторной моделью тазового атеросклероза развивался фиброз мочевого пузыря, гладкомышечная атрофия, уменьшалась эластичность детрузора. Хроническая простатическая ишемия приводила к стромальному и капсулярному фиброзу простаты, железистой кистозной атрофии, что вело к нарушению расслабления гладких мышц и увеличению массы простаты [47,48]. Кроме того, оказалось, что в ишемизированных моделях простаты отмечалось уменьшение расслабления гладких мышц, регули-

руемых через NO-зависимый механизм подобно аналогичному механизму в кавернозных телах [48-50].

Система RHO-киназ (ROK) может вносить дальнейший вклад во взаимоотношения МС и СНМП/ДГП. ROK – важная система клеточных ферментов, регулирующая тонические сокращения и обеспечивающая высокий уровень базального тонуса. Она, возможно, может оказывать влияние на сокращение мышц простаты [51,52]. ROK вызывает гладкомышечное сокращение не за счёт изменения внутриклеточного уровня кальция, а через изменение чувствительности к кальцию элемента цитратильного механизма клетки [52]. Воздействие ROK на деятельность гладких мышц, как полагают, осуществляется через ингибирование фосфатазы лёгких миозиновых цепей (MLCP), таким образом, что приводит к их фосфорилированию и сокращению через взаимодействие актлина и миозина. Это противодействует этому, косвенно влияя на активную форму контрактильных белков [53,54]. Напротив, α -адренергическая деятельность стимулирует путь метаболизма ROK, обеспечивая связь между ROK и автономной гиперактивностью. Было показано, что интерлейкин-8 (IL-8) тоже стимулирует быстрое увеличение роста клеток простаты именно через ROK-путь [54]. Эндотелин-1 также стимулирует этот метаболический путь, и выработка эндотелина-1 может быть увеличена у пациентов с диабетом [52,54].

Takahashi R. et al. (2007) показали на культуре человеческих стромальных клеток простаты, что индуцированная эндотелином-1 мышечная контрактильность увеличивалась при избыточной экспрессии p-A (ROK активатор) и уменьшалась при блокаде ROK. Далее эксперименты с человеческими тканями простаты и тканями простаты крыс показали, что ингибирование ROK происходит вследствие уменьшения NE-индуцированной контрактиции [54].

Rees R.W. et al. (2003) показали, что простатические мышечные клетки человека и крыс демонстрировали снижение пролиферации в присутствии Y-27632 (специфический ROK ингибитор). Поэтому, автономная гиперактивность, высокие уровни эндотелина-1 и IL-8 в сочетании с низким уровнем NO, обнаруженными при МС, в результате могут увеличивать активность ROK-системы и впоследствии приводить к СНМП [51].

Факторы системного субклинического воспаления, тесно ассоциированного с МС, являются ещё одним из возможных механизмов индукции и прогрессирования роста предстательной железы. Так, IL-8 стимулирует простатический рост, поэтому предполагают, что хроническое воспаление может также играть роль в СНМП/ДГП/ХП [55-57]. Инфильтраты из макрофагов и Т-лимфоцитов обычно часто обнаруживаются в ткани простаты, удалённой в ходе открытой простатэктомии или эндоскопической



резекции ДГП [56]. Кроме того, уровень воспаления непосредственно коррелирует с объёмом простаты и суммарными баллами симптомов по шкале IPSS. Предполагается наличие нескольких классов провоспалительных цитокинов в регуляции функции предстательной железы, приводящих к развитию аутоиммунного воспаления в ней. У больных ДГП уровень IL-8 в семенных пузырьках положительно коррелирует с СНМП через сумму баллов по шкале IPSS и уровень простатоспецифического антигена (ПСА). Цитокины IL-6 и IL-8, уровень которых повышен при МС, могут вносить вклад в воспаление в аденоме простаты, так как оба секретируются стромальными клетками простаты под влиянием цитокиновых механизмов и оба способны вызвать быстрое увеличение ткани железы [57].

Гипогонадизм (андрогенный дефицит) рассматривается сегодня как важнейший гормональный триггер и регулятор заболеваний предстательной железы. Уровень половых гормонов также может вносить вклад во взаимосвязь СНМП и МС. Мужчины с МС и СНМП/ДГП/ХП могут иметь более низкий уровень андрогенов и высокий уровень эстрогенов [58].

Анализируя состояние 260 мужчин старше 60 лет в ходе исследования NHANES III, Rohrmann et al. (2002) отметили, что высокий уровень эстрогенов, соотношение «эстрадиол/тестостерон» так же, как и низкий уровень андростендиола глюкоронида (метаболит 5- α -дигидротестостерона) были связаны с большим риском СНМП [35].

Schatz G. et al. (2000) проанализировали 312 мужчин (средний возраст 62,8 года) с СНМП вследствие нелеченной гиперплазии простаты и нашли прямую корреляцию между повышенными уровнями эстрадиола и объёмом простаты, измерённым трансректальным УЗИ (ТРУЗИ) [58]. Мультивариантный анализ из Physician's Health Study также показал, что увеличенный уровень эстрадиола был достоверно связан с необходимостью хирургического лечения ДГП у мужчин с низким уровнем тестостерона и/или 5- α -ДГТ [4].

Haider A. et al. (2009) изучали гипогонадных мужчин (средний возраст 59,5 лет) и показали существенное уменьшение баллов по шкале IPSS и объёма остаточной простаты после 9 месяцев лечения тестостерона ундеcanoатом [6]. Kalinchenko S. et al. (2008) оценили 30 мужчин (средний возраст 51 год) с гипогонадизмом и впоследствии разделили их на 2 группы лечения (10 – с гелем тестостерона и 20 – с тестостерона ундеcanoатом). Через 26 недель терапии, авторы отметили существенные улучшения баллов IPSS у большинства пациентов в обеих группах [13].

Недавние эксперименты показали интересные механизмы воздействия эстрогенов на процессы простатической гиперплазии. Классически известно, что эстроген пассивно пересекает клеточную мембрану,

связывается с внутриклеточным рецептором (эстрогеновый рецептор [ER] α -типа или β -типа) и, после перемещения к ядру, функционирует как регулятор транскрипции. Имеются данные, свидетельствующие о том, что высокие концентрации эстрогенов могут приводить к нарушению регуляции эстрогеновых рецепторов в клетках стромы простаты [59].

В культуральных образцах ДГП эстрадиол переносит интраклеточные эстрогеновые рецепторы, стимулирует быстрое увеличение стромы, но не эпителиального компонента простаты [56]. Дополнительно к этому Ho et al. (2008) показали, что активность ароматазы ограничивается стромой простаты, и что это могло бы быть регулятором местного уровня эстрадиола и последующей пролиферации [20].

В модели собаки, эстрогеновая активация может приводить к формированию свободных радикалов, заканчивающемуся повреждением простаты с повышенной чувствительностью к 5- α -дигидротестостерону (5- α -ДГТ), который является триггером простатической гиперплазии [59,60].

Эстрогены также демонстрировали способность воспаления в боковых долях простаты у кастрированных крыс с увеличением уровней синтезируемых ИЛ-1 β и ИЛ-6. Исследование по сравнению стромальных клеток простаты у здоровых мужчин и больных с гиперплазией простаты показало, что в обеих группах отмечалось снижение уровня эстрадиола. Авторы продемонстрировали, что эстрогены активизируют другой, негеномный путь метаболизма в нормальных клетках простаты, заканчивающийся эстрадиол-зависимым сигналом через митогенактивирующий белок (MAP) для активации каскада киназных реакций – ERK 1/2 [59].

Однако, стромальные клетки простаты, полученные из экзепляров гиперплазированной ткани простаты, отвечали на эстрадиол через классический геномный путь метаболизма, и дополнительно было отмечено, что последовательные уровни активности ERK 1/2 не зависят от уровня эстрадиола [60,61].

Park I.I. et al (2009) выдвинули гипотезу, что увеличение соотношения «эстрадиол/тестостерон», которое обычно происходит со старением, может вызывать изменения активности конститутивной ERK 1/2, заканчивающейся быстрой стромальной пролиферацией, и возможно, формированием ДГП [59].

Таким образом, метаболический синдром представляет собой сложный комплекс, состоящий из находящихся во взаимосвязи патофизиологических факторов, включая ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, гипергликемию/инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию и гипогонадизм. К сожалению, большинству урологов эта патология не знакома. Вследствие этого, в настоящее



время практически не существует патогенетической диагностики и лечения заболеваний предстательной железы. Однако, гормонально-метаболический дисбаланс оказывает существенное влияние на инициацию и клиническое течение заболеваний простаты у мужчин. Кроме того, группа урологических пациентов с метаболическим синдромом подвержена множеству системных заболеваний (прежде всего, сердечно-сосудистых), которые негативно влияют на качество жизни мужчин и её продолжительность, внося дополнительную полиморбидность в соматический статус урологического пациента. Поэтому важно, чтобы урологи были осведомлены о патогенетическом единстве метаболического синдрома и заболеваний предстательной железы, что позволит посмотреть на проблему урологических заболеваний в целом с точки зрения междисциплинарного подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Demir O. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome / O. Demir, K. Akgul, Z. Akar // Aging Male.- 2009.- №12.- P. 29–34
2. Michel M.C. Association of hypertension with symptoms of benign prostatic hyperplasia / M.C. Michel, U. Heemann, H. Schumacher // J. Urol. - 2004. - №172. - P.1390–1393
3. Temml C. Are lower urinary tract symptoms influenced by metabolic syndrome? / C. Temml, R. Obermayr, M. Marszalek // Urology. -2009.- №73. - P.544–548
4. Gorbachinsky I. Metabolic Syndrome and Urological Diseases / I.Gorbachinsky, I. Tsipori, A. Assimos // Rev. Urol. -2010.- №12(4). -P. 175–180
5. Gupta A. Anthropometric and metabolic factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of service veterans / A. Gupta, S. Gupta, M. Pavuluri, C.G. Deeborn // Urology. - 2006. - №68. - P.1198–1205
6. Haider A. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalization of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men / A. Haider, L.J. Gooren, P. Padungket, Saad // Andrologia. - 2009. - №41. - P. 7–13
7. Karazindiyanoğlu S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism / S.Karazindiyanoğlu, S.Cayan // Aging Male. -2008. - №11(3). - P. 146-149
8. Назаров Т.Н. Диагностика и лечение возрастного андрогенного дефицита: дисс. ... д-ра мед. наук / Т.Н. Назаров. - СПб. - 2000. - 37 с.
9. Шустер П.И. Возрастной андрогенный дефицит – один из ведущих этиологических факторов уролитиаза у мужчин /П.И. Шустер // Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье». – М., 2008. - С. 37-38
10. Alexandraki K. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines / K.Alexandraki, C. Piperi, C. Kalofoutis // Ann. NY Acad. Sci.- 2006. - №1084. - P.89–117
11. Cornu J.N. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official guidelines / J.N. Cornu, O. Cussenot, F.Haak, S. Lukac // Eur. Urol. - 2010. - №58(3). - P. 450-456
12. Golden S.H. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review / S.H. Golden, K.A. Bronson, L. Saldanha // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2010. - №92. - P.1853–1878
13. Kalinchenko S. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study / S. Kalinchenko, E.L. Vishnevsky, A.N. Koval // Aging Male. - 2010. - №11. - P. 57–61
14. Martin-Cordero L. Influence of exercise on the circulating levels and macrophage production of IL-1beta and IFNgamma affected by metabolic syndrome: an obese Zucker rat experimental animal model / L. Martin-Cordero, J.J.Garcia, E. Giraldo // Eur. J. Appl. Physiol. - 2009.- №107. - P.535–543
15. McVary K.T. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology / K.T. McVary// BJU Int. - 2006. - №97, Suppl. 2. - P. 23–28
16. Ozden C. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia /C. Ozden, O.L. Ozdal, G.Urgancioglu // Eur. Urol. - 2007. - № 51. - P.199–203
17. Robert G. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis / G. Robert, A. Descazeaud, N.Nicolaïev // Prostate. - 2009. - №69. - P.1774–1780
18. Srikanthan P. Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey / P. Srikanthan, A.S. Karlamangla // J. Clin. Endocrin. Metab. - First published ahead of print July 21, 2011 as doi:10.1210/jc.2011-0435
19. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome / G. Alberti // Eur. Heart J. - 2005. - №7(suppl D). - P.3–5
20. Ho C.K. Oestrogen and benign prostatic hyperplasia: effects on stromal cell proliferation and local formation from androgen / C.K. Ho, J. Nanda, K.E. Chapman, F.K. Habib // J. Endocrinol.- 2008. - №197. - P. 483–491
21. Geiss L.S. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003 / L.S. Geiss, L. Pan, B. Cadwell // Am. J. Prev. Med.- 2006. - №30. - P.371–377
22. Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986–2000 / R. Sturm // Arch. Intern. Med. - 2003. - №163. - P.2146–2148



23. Flegal K.M. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000 / K.M. Flegal, M.D. Carrol, C.L. Ogden, C.L. Johnson // *JAMA*. - 2002. - №288. - P. 1723–1727
24. Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome / P.L. Huang // *Dis. Model Mech.* - 2009. - №2. - P. 231–237
25. Low S. Review on epidemic of obesity / S. Low, M.C. Chin, M. Deurenberg-Yap // *Ann. Acad. Med. Singapore*. - 2009. - №38. - P.57–59
26. Termizy H.M. Metabolic syndrome and its characteristics among obese patients attending an obesity clinic / H.M. Termizy, M.Mafauzy // *Singapore Med. J.* - 2009. - №50. - P. 390–394
27. Grundy S.M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R.Daniels // *Circulation*.- 2005.- №112. - P. 2735–2752
28. Leibson C.L. Relative contributions of incidence and survival to increasing prevalence of adult-onset diabetes mellitus: a population-based study /C.L. Leibson, P.C. O'Brien, E.Atkinson // *Am. J. Epidemiol.*- 1997.- №146. - P.12–22
29. Malik S. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults / S.Malik, N.D. Wong, S.S. Franklin // *Circulation*.- 2004.- №110. - P.1245–1253
30. Mokdad A.H. Diabetes trends in the US, 1990–1998 / A.H. Mokdad, E.S. Ford, B.A. Bowman // *Diabetes Care*. - 2000. - №23.- P.1278–1283
31. Lee M.J. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate insulin synthesis and secretion / M.J. Lee, S.K. Fried // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 2009. - №1166. - P.1223–1238
32. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis / L. Landsberg // *Q. J. Med.* -1986.- №61.- P.1081–1090
33. McVary K.T. Association of lower urinary tract symptoms (LUTS) with sexual function in men participating in a clinical trial of medical therapy for benign prostatic hyperplasia / K.McVary, O.M. Bautista, J.Kabak // *J. Urol.* -2003.- №169 (Suppl). - P. 322
34. Rhoden E.L. Evaluation of the association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction, considering its multiple risk factors / E.L.Rhoden, C.E. Riedner, A. Fornari, S.C. Fuchs, E.P. Ribeiro // *J. Sex Med.* - 2008.- №5(11).- P. 2662–2668
35. Rohrmann S. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / S. Rohrmann, A.M. De Marzo, E. Smith // *Prostate*.- 2005.- №62.- P.27–33
36. Чупрына П.С. Доброкачественная гиперплазия простаты, осложнённая ОЗМ, и уровень тестостерона крови / П.С. Чупрына, В.И. Деревянченко, С.В.Щелков// *Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье»*. – М., 2008. – С. 66–67
37. Корнеев И.А. Уровень тестостерона и свойства мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / И.А. Корнеев, С.Ю. Глазнева // *Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье»*.- М., 2010.- С.49–50
38. Yassin A.A. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone / A.A. Yassin, A.I. El-Saied, H. Saad, L.J. Gooren // *Andrologia*. - 2008. - №40. - P. 259–264
39. Kupelian V. Association of lower urinary tract symptoms with the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey / V. Kupelian, K.T. McVary, S.A.Kaplan // *J. Urol.*- 2009.- №182. - P.616–624
40. EAU BPH Guidelines / M. Oelke [at al.]. EAU, 2010 April. - 3 p.
41. Rohrmann S. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) /S. Rohrmann, W.G. Nelson, N. Rifai // *Urology*.- 2007.- № 69. - P.708–713
42. Hammarsten J. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia / J. Hammarsten, B.Högstedt, N.Holthuis, D.Mellström // *Prostate Cancer Prostatic Dis.*- 1998.- №1. - P. 157–162
43. Tomita K. Lower urinary tract symptoms in relation to lifestyle and medical conditions in Japanese workers / K.Tomita, T. Mizoue, T.Matsumoto // *Int. J. Urol.* - 2009. - №16. - P.493–498
44. McVary K.T. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia / K.T. McVary, A. Rademaker, G.L. Lloyd, P. Gann // *J. Urol.* - 2005. - №174(4), Pt 1. - P. 1327–1433
45. Niskanen L. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome / L.Niskanen, D.E. Laaksonen, K. Punnonen // *Diabetes Obes. Metab.* -2004. - №6. - P.208–215
46. Azadzoj K.M. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit / K.M. Azadzoj, R.K. Babayan, R. Kozlowski, M.B. Siroky // *J. Urol.* - 2003. - №170, Pt. 1. - P. 659–663
47. Azadzoj K.M. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit / K.M. Azadzoj, T. Tarcan, M.B. Siroky, R.J. Krane // *J. Urol.*- 1999.- №161.- P.1626–1635
48. Kozlowski R. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits / R. Kozlowski,



- R.T. Kershen, M.B. Siroky // *J. Urol.* - 2001. - №165. - P.1019–1026
49. Ansari M.A. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormonebinding globulin in prostatic hyperplasia / M.A. Ansari, D.Begum, F. Islam // *Ann. Saudi Med.*- 2008.- №28. - P.174–178
50. Fibbi B. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia / B. Fibbi, G. Penna, A. Morelli // *Int. J. Androl.* - 2010.- №33.- P. 475–488
51. Rees R.W. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells / R.W. Rees, N.A. Foxwell, D.J. Ralph // *J. Urol.* - 2003. - №170(6), Pt 1. - P. 2517–2522
52. Penna G. Rho kinase: a target for treating urinary bladder dysfunction? / G. Penna, B. Fibbi, S.Amuchastegui // *Trends Pharmacol Sci.* - 2006. - №27. - P. 492–497
53. Sauzeau V. Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca²⁺ sensitization of contraction in vascular smooth muscle / V.Sauzeau, H. Le Jeune, C.Cario-Tourmaniantz // *J. Biol. Chem.* - 2000. - №275. - P. 21722–21729
54. Takahashi R. RhoA/Rho kinase-mediated Ca²⁺ sensitization in the contraction of human prostate / R. Takahashi, J.Nishimura, N.Seki // *NeuroUrol. Urodyn.*- 2007.- №26.- P.547–551
55. Penna G. The vitamin D receptor agonist elocalol inhibits IL-8-dependent benign prostatic hyperplasia stromal cell proliferation and inflammatory response by targeting the RhoA/Rho kinase and NF-kappaB pathways / G. Penna, B. Fibbi, S.Amuchastegui // *Prostate.*- 2009.- №69.- P.480–487
56. Oreste M. Between-subject variations of transition zone epithelial volume and serum PSA levels in men with benign prostatic hyperplasia / M. Oreste, P.G. Giuseppe, P. Gianna // *World J. Urol.* - 2010. - №28.- P.379–383
57. Smith P. Upregulation of estrogen and androgen receptors modulate expression of FGF-2 and FGF-7 in human, cultured, prostatic stromal cells exposed to high concentrations of estradiol / Smith, N.P. Rhodes, Y. Ke, C.S. Foster // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* - 2002. - №5. - P.101–110
58. Schatzl G. 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 // G.Schatzl, C. Brössner, S.Schmid // *Urology.* - 2000. - №55. - P.397–402
59. Park I.I. 17Beta-estradiol at low concentrations acts through distinct pathways in normal versus BPH-derived prostate stromal cells / I.I. Park, Q. Zhang, V. Liu // *Endocrinology.* - 2009.- №150. - P.4594–4605
60. Collins S.M. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screen-detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study / S.M.Collins, C. Metcalfe, J. Donovan // *BJU Int.*- 2008. - №102. - P. 1400–1406
61. Winter M.L. Possible mechanism of induction of benign prostatic hyperplasia by estradiol and dihydrotestosterone in dogs / M.L. Winter, J.G. Liehr // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* - 1996. - №136. - P.211–219

Summary

Hormonal and metabolic concept of pathogenesis prostate diseases

I.A. Tyuzikov, S.Yu. Kalinchenko

Metabolic syndrome – a complex concept that includes a number of metabolic factors which are in pathogenetic relationship (abdominal obesity, dyslipidemia, endothelial dysfunction, atherosclerosis, hypertension, type 2 diabetes mellitus, systemic chronic inflammation, and in men – low levels of testosterone). It is closely related to the pathogenesis of prostate diseases, and their pathophysiological relations are presented in this review. Urologists and endocrinologists should be aware of the metabolic syndrome role in the prostate diseases genesis, as a new understanding of the pathogenesis of urological disorders and their pathogenetic treatment and prevention are possible only through interdisciplinary approach.

Key words: metabolic syndrome, prostate, type 2 diabetes, obesity, hypogonadism, benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

И.А. Тюзиков – профессор Российской академии естествознания;
Россия, г. Ярославль, пр. Ленина, д. 33; E-mail: phoenix-67@list.ru