

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ

¹ Клиника профессора Калининко; ² кафедра эндокринологии ФПК МР РУДН, Москва

Автор для связи: И. А. Тюзиков – к.м.н., профессор РАЕ, заслуженный работник науки и образования, консультант Клиники профессора Калининко; e-mail: phoenix-67@list.ru

Целью исследования было изучить влияние компонентов метаболического синдрома (ожирения, инсулинорезистентности [ИР]) и андрогенного дефицита на клиническое течение симптомов нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (СНМП/ДГПЖ) и ноктурии, а также на некоторые параметры ДГПЖ (объем предстательной железы, количество остаточной мочи, уровень общего простатспецифического антигена [ПСА] крови). Было проведено комплексное обследование 160 мужчин с СНМП/ДГПЖ (средний возраст – 56,7±3,3 года), по результатам которого было сформировано три группы сравнения: 1-я группа (n=70) – пациенты с изолированным ожирением; 2-я (n=36) – пациенты с ожирением и инсулинорезистентностью; 3-я группа (n=54) – пациенты с ожирением, инсулинорезистентностью и андрогенным дефицитом. Контрольную группу составили 30 пациентов с СНМП/ДГПЖ без указанных гормонально-метаболических нарушений. У больных СНМП/ДГПЖ и ожирением выявлена более высокая частота ноктурии по сравнению с контрольной группой (63,7 против 23,3%; $p<0,05$), а также связь между окружностью талии и уровнем свободного тестостерона ($n=160$; $r=-0,322$; $p=0,005$), окружностью талии и общим объемом предстательной железы ($n=160$; $r=0,121$; $p=0,005$). У пациентов 2-й группы определена достоверная положительная связь между окружностью талии и уровнем инсулина в крови ($n=36$; $r=0,461$; $p=0,005$). У пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и андрогенным дефицитом отмечен наибольший средний объем предстательной железы и объем остаточной мочи по сравнению с пациентами остальных групп ($p<0,05$). Таким образом, ожирение, инсулинорезистентность и андрогенный дефицит являются сопутствующими патологическими состояниями, существенно отягощающими клиническое течение СНМП/ДГПЖ ввиду неблагоприятного влияния на параметры ДГПЖ, действуя как совместно, так и по отдельности. Наиболее тяжелые СНМП/ДГПЖ ассоциировались с наличием всех трех вышеперечисленных системных нарушений.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, андрогенный дефицит

Введение. В литературе последних лет активно дискутируется вопрос о патогенетических связях компонентов метаболического синдрома (МС) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [1–3]. Это связано с рядом причин, среди которых можно выделить прогрессирующее увеличение частоты МС как в целом в популяции мужчин, так и в доказанной связи с их возрастом [4]. По современным представлениям, ДГПЖ тоже является классическим примером возраст-ассоциированного хронического прогрессирующего урологического заболевания, для которого в настоящее время характерен «феномен омоложения» [5]. Аналогичные эпидемиологические тенденции описывают и применительно к андрогенному дефициту у мужчин – современной междисциплинарной проблемы гендерной медицины [6–8]. В настоящее время имеются неоспоримые доказательства негативной роли дефицита мужских половых гормонов в развитии метаболических нарушений, характерных для МС [9]. Вместе с тем в многочисленных работах показана патофизиологическая роль андрогенного дефицита и МС в инициации, поддержании и прогрессировании простатической гиперплазии, которая реализуется посредством ряда механизмов:

от системной симпатической гиперактивности до активации системы простатических 5 α -редуктаз, простатической эндотелиальной и мионеироэпителиальной дисфункции, регионарной вазоконстрикции, гипоксии, ишемии, развития тазовопростатической автономной нейропатии и т.д. [10–14]. При этом андрогенный дефицит у мужчин, таких как МС и ДГПЖ, склонен к прогрессированию в тесной связи с возрастом мужчины [15–17].

Результаты современных клинико-экспериментальных исследований показывают, что вышеописанные эпидемиологические корреляции между МС, андрогенным дефицитом и ДГПЖ не случайны, а отражают общность патогенетических механизмов этих патологических состояний [18–22]. В отечественной литературе пока имеется недостаточное количество работ по данной тематике, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить влияние некоторых компонентов МС (ожирения, инсулинорезистентности) и андрогенного дефицита на клинические симптомы (симптомы нижних мочевыводящих путей [СНМП] и ноктурию) и морфометрические параметры ДГПЖ (объем предстательной железы,

количество остаточной мочи, уровень общего простатспецифического антигена [ПСА] крови).

Материалы и методы. Были обследованы 160 мужчин в возрасте 45–70 лет (средний возраст – 56,7±3,3 года) с ДГПЖ и ожирением, давших письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- наличие ожирения (окружность талии ≥ 94 см) (IDF, 2006);
- объем предстательной железы > 20 см³;
- отсутствие на момент исследования установленно-го диагноза сахарного диабета 1-го или 2-го типа;
- отсутствие в анамнезе операций или травм тазовой области;
- любая степень выраженности СНМП/ноктурии.

Критерии исключения:

- наличие «средней доли» простаты (внутрипузырный рост ДГПЖ);
- осложненное течение ДГПЖ и наличие абсолютных показаний к оперативному лечению ДГПЖ на момент исследования;
- клиническая картина любого неврологического заболевания;
- проводившаяся ранее чем 3 месяца назад любая фармакотерапия ДГПЖ.

Комплексное обследование включало:

- анкетирование по шкале IPSS-QL;
- пальцевое ректальное исследование и УЗИ предстательной железы (определение объема простаты [V], количества остаточной мочи [R]);
- лабораторные гормональные исследования (определение в плазме крови общего ПСА, инсулина, общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды [ГСПС]), а также расчет уровня свободного (биодоступного) тестостерона по номограмме Вермюллена (1999) для всех больных с погранично-низким уровнем общего тестостерона крови.

Ультразвуковое исследование предстательной железы с целью определения ее объема и объема остаточной мочи проведено по стандартному протоколу с помощью абдоминального датчика с частотой 3,5 МГц. Уровень общего ПСА в крови определен по общепринятой методике методом ИФА. За норму принят показатель < 4 нг/мл. Определение в крови уровней инсулина, общего тестостерона и ГСПС проведено в утренней порции венозной крови, полученной у больного натощак, с помощью стандартных наборов для радиоиммунных исследований. Референсными значениями нормального плазменного уровня инсулина считали показатели в пределах 2,6–26,4 мкЕД/мл (уровень инсулина $> 26,4$ мкЕД/мл свидетельствовал о наличии у пациента инсулинорезистентности), общего тестостерона – 12–33 нмоль/л, уровня ГСПС – 13–71 нмоль/л. При уровне общего тестостерона крови < 12 нмоль/л говорили об абсолютном андрогенном дефиците. Нижней границей нормальных значений расчетного уровня свободного тестостерона считали 250 пкмоль/л. При более низких значениях показателя состояние рассценивали как относительный андрогенный дефицит.

В зависимости от выявленных гормонально-метаболических нарушений (независимо от размеров предстательной железы) было сформировано 3 группы: пациенты 1-й группы ($n=70$) имели только

ожирение; 2-й ($n=36$) – ожирение и инсулинорезистентность; 3-й группы ($n=54$) – ожирение, инсулинорезистентность и андрогенный дефицит (абсолютный или относительный). Контрольную группу составили 30 пациентов с ДГПЖ в возрасте 43–65 лет (средний возраст – 54,3±4,3 года) без указанных гормонально-метаболических нарушений.

Статистическая обработка данных проведена с помощью статистических стандартных программ StatisticaforWindow v.6.0. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли *t*-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ зависимости между количественными признаками проведен с помощью коэффициентов корреляции (*r*-критерий Пирсона). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты. Анализ структуры и частоты СНМП/ДГПЖ у пациентов с ожирением (1-я группа) показал, что они достоверно чаще, чем пациенты с нормальной массой тела и окружностью талии, испытывали потребность вставать мочиться ночью ($p<0,05$). По нашим данным, частота однократной noctурии больных ДГПЖ на фоне ожирения, оцененная по опроснику IPSS-QL, составила 33,1% (53/160 больных), у 17,5% (28/160) больных выявлена двукратная noctурия, а 13,1% (21/160) пациентов были вынуждены вставать мочиться ночью более двух раз. Таким образом, в целом у 63,7% больных ДГПЖ на фоне ожирения при активном опросе была выявлена noctурия. Характерно, что степень выраженности noctурии достоверно не коррелировала с объемом предстательной железы, но ее частота слабо коррелировала с окружностью талии ($n=70$; $r=0,183$; $p=0,005$). В контрольной группе noctурия была выявлена лишь в 23,3% (7/30) наблюдений, причем во всех случаях речь шла не более чем об однократном ночном мочеиспускании.

У больных 1-й группы выявлена достоверная обратная связь между выраженностью ожирения (окружность талии) и уровнем свободного тестостерона ($n=70$; $r=-0,322$; $p=0,005$). В этой группе размеры предстательной железы, по данным УЗИ, колебались от 22 до 68 см³, составив в среднем $32,7 \pm 2,7$ см³, в контрольной – от 18 до 42 см³, составив в среднем $26,7 \pm 3,3$ см³. Таким образом, у пациентов с ожирением средние размеры предстательной железы оказались достоверно больше, чем у мужчин без ожирения ($p<0,05$), а корреляционный анализ выявил слабую положительную связь между окружностью талии и общим объемом предстательной железы, определяемым при УЗИ ($n=70$; $r=0,121$; $p=0,005$). Объем остаточной мочи в 1-й группе варьировался в пределах от 0 до 65 мл (в среднем $32,3 \pm 6,3$ мл), в контрольной – от 0 до 42 мл, (в среднем $16,9 \pm 3,6$ мл; $p<0,05$). Статистически значимых различий по уровню общего ПСА в крови между пациентами 1-й и контрольной групп не выявлено ($p<0,1$).

При корреляционном анализе результатов обследования пациентов 2-й группы выявлена достоверная положительная связь между окружностью талии и плазменным уровнем инсулина ($n=36$; $r=0,461$; $p=0,005$). По сравнению с пациентами 1-й группы

Сравнительная характеристика клинико-морфометрических параметров ДГПЖ в зависимости от особенностей гормонально-метаболического статуса пациентов ($n=160$)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа
Выраженность СНМП по шкале IPSS-QL, баллы	12,3±3,5*	12,7±1,5*	16,7±0,5*	3,2±1,4*
Объем предстательной железы, см ³	32,7±2,7**	34,7±1,7**	33,6±2,5**	26,7±3,3**
Количество остаточной мочи, мл	32,3±6,3***	36,7±4,5***	46,7±4,5***	16,9±3,6***
Общий ПСА крови, нг/мл	1,6±0,5****	2,4±0,2****	1,3±0,2****	1,8±0,3****

Примечание. Достоверность различий: * – при сравнении 3-й группы с 1-й, 2-й и контрольной группами при $p<0,01$; ** – при сравнении 4-й группы с 1-й, 2-й и 3-й группами при $p<0,01$; *** – при сравнении 3-й и контрольной групп с 1-й и 2-й группами при $p<0,01$; **** – при сравнении 2-й группы с 1-й, 3-й и 4-й группами при $p<0,05$.

у них недостоверно чаще выявлялись более тяжелые СНМП/ноктурия ($p>0,05$). Морфометрические параметры ДГПЖ у больных 1-й и 2-й групп достоверно не различались, но они достоверно отличались от параметров ДГПЖ у мужчин контрольной группы ($p<0,05$).

Пациенты 3-й группы испытывали наиболее тяжелые СНМП/ноктурию по сравнению с пациентами остальных групп, при этом имели место достоверные различия морфометрических показателей по сравнению с параметрами указанных выше групп ($p<0,01$).

Результаты комплексного обследования пациентов представлены в *таблице*.

Из приведенной таблицы также видно, что у пациентов с инсулинорезистентностью (группа 2) выявлен достоверно более высокий уровень ПСА крови по сравнению с остальными группами сравнения (группа 1 и 3), а также контрольной группой 4 ($p<0,05$). Одновременно с этим пациенты с андрогенным дефицитом демонстрировали недостоверно наименьший уровень ПСА крови по сравнению с другими группами ($p<0,1$). Несмотря на небольшое число пациентов в исследовании, данные находки позволяют сделать вывод, согласно которому наличие инсулинорезистентности и/или андрогенного дефицита у пациентов с ДГПЖ способно оказывать влияние на уровень ПСА, изменяя его плазменную концентрацию и таким образом, очевидно, снижая его диагностическую ценность как маркера рака предстательной железы у данных категорий пациентов.

Обсуждение. Проведенное исследование продемонстрировало патогенетическую общность МС, андрогенного дефицита и СНМП/ДГПЖ у мужчин. Согласно полученным данным, ожирение и инсулинорезистентность как ключевые компоненты МС и андрогенный дефицит служат важными сопутствующими патологическими состояниями, существенно отягощающими клиническое течение СНМП/ДГПЖ, воздействуя на морфометрические параметры ДГПЖ как совместно, так и по отдельности. При этом наиболее тяжелые СНМП/ДГПЖ ассоциируются с наличием у пациентов всех трех вышеперечисленных системных гормонально-метаболических нарушений. Исходя из результатов исследования, показавших наличие достоверной корреляции между ожирением и nocturiей, следует

пересмотреть традиционную точку зрения на нее только как на симптом ДГПЖ и рассматривать ее с междисциплинарных позиций.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют, что разнообразные нарушения мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ, имеющих такие компоненты МС, как ожирение и инсулинорезистентность, а также андрогенный дефицит, обусловлены не только механическим увеличением размеров предстательной железы (инфравезикальной обструкцией), но и нарушением сократительной способности детрузора вследствие нарушения его метаболизма и энергетики в неблагоприятных гормонально-метаболических условиях (метаболическая цистопатия). Основываясь на результатах проведенного исследования, можно заключить, что низкий уровень свободного тестостерона (андрогенный дефицит), тесно связанный с компонентами МС, можно рассматривать как критический и ранний предиктор нарушения анатомо-функционального состояния пузырно-уретрально-простатического сегмента вследствие системного и локального гормонально-метаболического дисбаланса. В связи с этим современная комплексная диагностика СНМП/ДГПЖ должна проводиться с учетом особенностей гормонально-метаболического статуса каждого пациента, в рамках которого следует активно выявлять ожирение, инсулинорезистентность и андрогенный дефицит, а рациональная патогенетическая фармакотерапия СНМП/ДГПЖ должна быть неразрывно связана не только с локальным медикаментозным воздействием на ДГПЖ, но и со своевременной и полноценной коррекцией всех вышеописанных системных гормонально-метаболических нарушений, сопутствующих инициации и всему периоду развития и прогрессирования ДГПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urological diseases. Rev. Urol. 2010;12(4):157–180.
2. Yassin A.A., El-Sakka A.I., Saad F. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. Andrologia. 2008;40:259–264.
3. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Заболевания предстательной железы и метаболический синдром: новая патогенетическая концепция (литературный обзор). Медицинский алфавит. Больница. 2011;4:38–43.

4. *Kalyani R.R., Dobs A.S.* Androgen deficiency, diabetes and the metabolic syndrome in men. *Curr. Opin. Endocrinol. DiabetesObes.* 2007;14:226–234.
5. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов О.Л., Фомин А.М., Тишова Ю.А., Греков Е.А.* Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить? Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012;4:20–22.
6. *Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O.* Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care.* 2000;23:490–494.
7. *Traish A.M., Miner M.M., Morgentaler A., Zitzmann M.* Testosterone deficiency. *Am J Med.* 2011;124(7):578–587.
8. *McHenry Martin C.* Testosterone deficiency in older men: a problem worth treating. *Consult Pharm.* 2012;27(3):152–163.
9. *Corona G., Monami M., Raastrelli G., Aversa A., Tishova Y., Saad F., Lenzi A., Forti G., Mannucci E., Maggi M.* Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med.* 2011;8(1):272–283.
10. *DiBello J.R., Ioannou C., Rees J., Challacombe B., Maskell J., Choudhury N., Kastner C., Kirby M.* The prevalence of metabolic syndrome and its components amongst men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large, cross-sectional, UK epidemiological study. *BJU Int.* 2015 Sep 22.
11. *Ryl A., Rotter I., Słojewski M., Dolegowska B., Grabowska M., Baranowska-Bosiacka I., Laszczynska M.* Hormone concentration, metabolic disorders and immunoexpression of androgen and estrogen-alpha receptors in men with benign prostatic hyperplasia and testosterone deficiency syndrome. *Folia HistochemCytobiol.* 2015 Sep 24.
12. *He Q., Wang Z., Liu G., Daneshgari F., MacLennan G.T., Gupta S.* Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015 Sep 22.
13. *Doğan Y., Uruç F., Aras B., Şahin A., Kıvrak M., Ürkmez A., Güner N.D., Aydın S.* The relationships between metabolic syndrome, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Turk J Urol.* 2015;41(1):7–12.
14. *Zou C., Gong D., Fang N., Fan Y.* Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients. *World J Urol.* 2015. Jun 29.
15. *Jockenhovel F.* Male hypogonadism. *auflage-bremen. Uni-Med.* 2004. 185 p.
16. *Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al.* Guidelines on Male Hypogonadism. *EAU.* 2015. 24 p.
17. *Lunenfeld B., Saad F., Hoesl C.E.* ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male.* 2005;8(2):59–74.
18. *Azadzoi K.M., Tarcan T., Siroky M.B., Krane R.J.* Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbits. *J. Urol.* 1999;161:1626–1635.
19. *Demir O., Akgul K., Akar Z.* Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome. *Aging Male.* 2009;12:29–34.
20. *Koritsiadis G., Stravodimos K., Mitropoulos D.* Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. *BJU Int.* 2008;101:1542–1546.
21. *Kozłowski R., Kershen R.T., Siroky M.B.* Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J. Urol.* 2001;165:1019–1026.
22. *Kupelian V., McVary K.T., Kaplan S.A.* Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J. Urol.* 2009;182:616–624.

Поступила 22.04.15

FEATURES OF CLINICAL COURSE AND MORPHOMETRIC PARAMETERS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN MEN WITH METABOLIC SYNDROME AND ANDROGEN DEFICIENCY

I.A. Tyuzikov¹, E.A. Grekov¹, S.Yu. Kalinchenko^{1,2}

¹ Professor Kalinchenko Clinic;

² Department of Endocrinology FATMS PFUR, Moscow

Corresponding author: I.A. Tyuzikov – PhD in Medical Sciences, professor of PANH, Honored Worker of Science and Education, Consultant at the Professor Kalinchenko Clinic; e-mail: phoenix-67@list.ru

The study was aimed to the evaluation of the effect of the components of the metabolic syndrome (obesity, insulin resistance (IR)) and androgen deficiency on the clinical course of lower urinary tract symptoms against the background of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) and nocturia, as well as on some of the parameters of BPH (prostate volume, residual urine volume, total prostate-specific antigen (PSA) blood level). The comprehensive survey of 160 men with LUTS/BPH (mean age 56.7±3.3 years) was performed; based on the results of survey, three comparison groups were formed: Group 1 (n=70) – patients with isolated obesity; Group 2 (n=36) – patients with obesity and insulin resistance; and Group 3 (n=54) – patients with obesity, insulin resistance and androgen deficiency. The control group consisted of 30 patients with LUTS/ BPH without these metabolic and hormonal disorders. In patients with LUTS/BPH and obesity, higher frequency of nocturia compared with the control group was revealed (63.7% vs 23.3%; $P<0.05$), as well as the relationship between the waist circumference and free testosterone level (n=160; $r=-0.322$; $P=0.005$) and waist circumference and total prostate volume (n=160; $r=0.121$; $P=0.005$). In patients of Group 2, significant positive correlation between waist circumference and blood insulin level was identified (n=36; $r=0.461$; $P=0.005$). Patients with obesity, insulin resistance and androgen deficiency had the highest average prostate volume and residual urine volume compared with those of other groups ($P<0.05$). Thus, obesity, insulin resistance, androgen deficiency are associated pathological conditions, greatly aggravating the clinical course of LUTS/BPH due to adverse impact on the BPH parameters, acting both together and separately. The most severe LUTS/BPH were associated with the presence of all three of the above systemic disorders.

Key words: *benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, androgen deficiency*