



И. А. Тюзиков

## «Септет простатического здоровья» — новая междисциплинарная концепция патогенетической комплексной фармакотерапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы

**И. А. Тюзиков**, к.м.н., проф.<sup>1</sup>, консультант<sup>2</sup>, заслуженный работник науки и образования России

**С. Ю. Калинин**, д.м.н., проф., зав. кафедрой<sup>3</sup>, научный руководитель<sup>2</sup>



С. Ю. Калинин

<sup>1</sup>Российская академия естествознания, г. Москва

<sup>2</sup>ООО «Клиника профессора Калининко», г. Москва

<sup>3</sup>Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

### 'Septet of prostate health' — new interdisciplinary concept of complex pathogenetic pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia

I. A. Tyuzikov, S. Yu. Kalinchenko

The Russian Academy of Natural History; The Clinic of Professor Kalinchenko; Department of Endocrinology of the People's Friendship University of Russia; Moscow, Russia

#### Резюме

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее частым возраст-ассоциированным урологическим заболеванием у мужчин. В связи с ожидаемым ростом средней продолжительности жизни мужчин в ближайшее время можно прогнозировать увеличение количества таких пациентов. В статье излагается авторская концепция междисциплинарного патогенеза ДГПЖ, согласно которой любая простатическая гиперплазия — это проявление системных гормонально-метаболических нарушений, усугубляющихся с возрастом. С этой точки зрения рассматриваются новые фармакотерапевтические опции, позволяющие не только эффективно лечить пациентов с ДГПЖ, но и в перспективе выйти на раннюю и эффективную профилактику данного заболевания. Для этого необходимо рассматривать ДГПЖ как системную, междисциплинарную и общетерапевтическую проблему возрастной гендерной медицины.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), симптомы нижних мочевых путей (СНМП), патогенез, комбинированная фармакотерапия.

#### Summary

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common age-associated urological disease in men. Due to the expected increase in the average life expectancy for men in the near future an increase in a number of such patients can be predicted. The article describes the authors' concept of interdisciplinary pathogenesis of BPH, according to which any prostatic hyperplasia is a manifestation of systemic hormonal and metabolic disorders, worsening with age. From this perspective, the authors discuss new pharmacotherapeutic options to not only effectively treat patients with BPH but, also in the long term to get out to an early and effective prevention of this disease. To do this, BPH must be considered as a system, interdisciplinary and general therapeutics' problem of age and gender medicine.

Key words: benign prostatic hyperplasia (BPH), lower urinary tract symptoms (LUTS), pathogenesis, combined pharmacotherapy.

#### Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — одно из самых распространенных урологических заболеваний у мужчин, которое почти 180 лет рассматривалось как хирургическое заболевание. Хирургия ДГПЖ прошла долгий путь становления и была первым и единственным методом лечения данного заболевания вплоть до 90-х годов XX века, когда рево-

люционный прогресс клинической физиологии и фармакологии позволил клиницистам получить первое эффективное фармакотерапевтическое средство в борьбе с симптомами нижних мочевых путей на фоне ДГПЖ (СНМП / ДГПЖ) — препараты  $\alpha$ -1-адреноблокаторы. Сегодня  $\alpha$ -1-адреноблокаторы — наиболее популярные препараты для терапии СНМП / ДГПЖ во всем мире. Появление этого класса препаратов, с од-

ной стороны, позволило большинству пациентов с ДГПЖ сохранить удовлетворительное качество жизни без хирургического вмешательства. Но с другой стороны, поставлены новые проблемы, возникшие в ходе их клинического применения: как преодолеть симптоматический характер фармакологического эффекта  $\alpha$ -1-адреноблокаторов на предстательную железу, так как назначение этого класса препаратов не приводит

к уменьшению размеров предстательной железы и, таким образом, не позволяет осуществлять профилактику прогрессирования ДГПЖ? Появление ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы в начале XX века позволило урологам успешно решить и эту проблему: применение данной группы препаратов достоверно способно уменьшить размер ДГПЖ и надолго облегчить мочеиспускание. Но частота назначения ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы сегодня в 3–5 раз меньше, чем частота назначения  $\alpha$ -1-адреноблокаторов, что опять-таки приводит к «скатыванию» на преимущественно симптоматический подход к лечению ДГПЖ в рутинной клинической практике. В итоге, несмотря на то, что сегодня  $\alpha$ -1-адреноблокаторы являются самыми популярными в мире препаратами для терапии ДГПЖ, преимущественное их назначение не может успешно решать задачи профилактической медицины XXI века: осуществлять излечение заболевания и его эффективную профилактику.

#### ДГПЖ как системная междисциплинарная общетерапевтическая проблема

Согласно общепринятой концепции, ДГПЖ — это хроническое прогрессирующее возраст-ассоциированное заболевание, характеризующееся развитием простатической гиперплазии и последующих СНМП, в основе которого лежит возрастной дисбаланс половых гормонов [33, 35]. В этом определении основной упор сделан на преимущественно местные простатические механизмы, лежащие в основе патогенеза и клинических проявлений ДГПЖ. Но так ли это на самом деле? Что это: возрастная норма или возрастная эндокринология? Понятие «возраст» — основная опция в управлении ДГПЖ, как и всеми другими возраст-ассоциированными заболеваниями у мужчин. Возраст — это прогрессирующий дефицит половых гормонов, играющих ключевую роль в андрогенном метаболизме предстательной железы, а также системные механизмы старения, прежде всего клеточного и тканевого старения (инсулинорезистентность, окислительный стресс, возрастной дефицит гормона D, ожи-

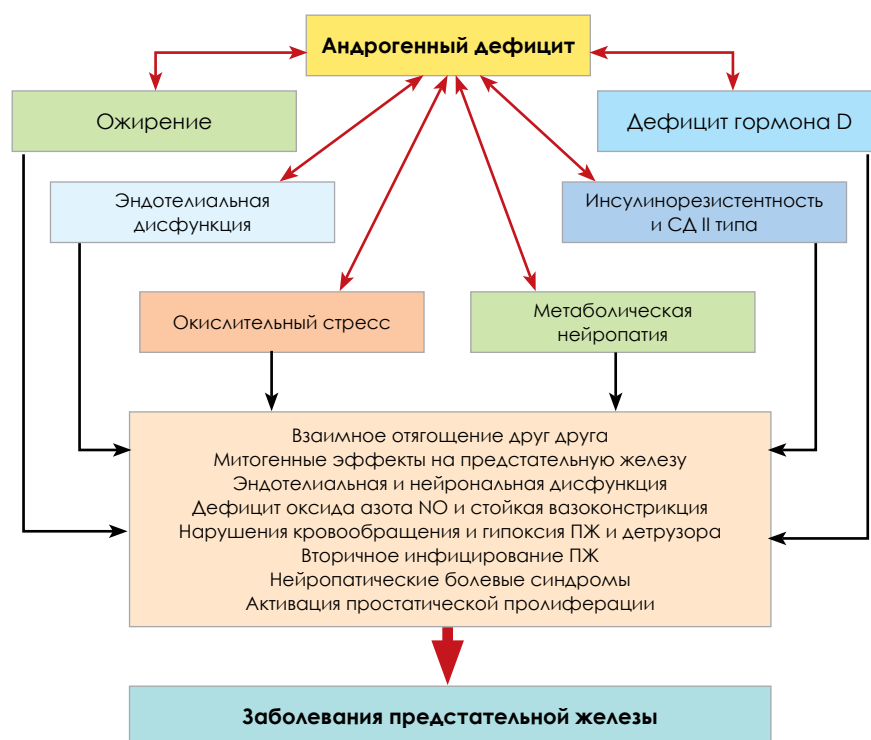


Рисунок 1. Системные механизмы патогенеза ДГПЖ (по [4, 9, 12, 13]).

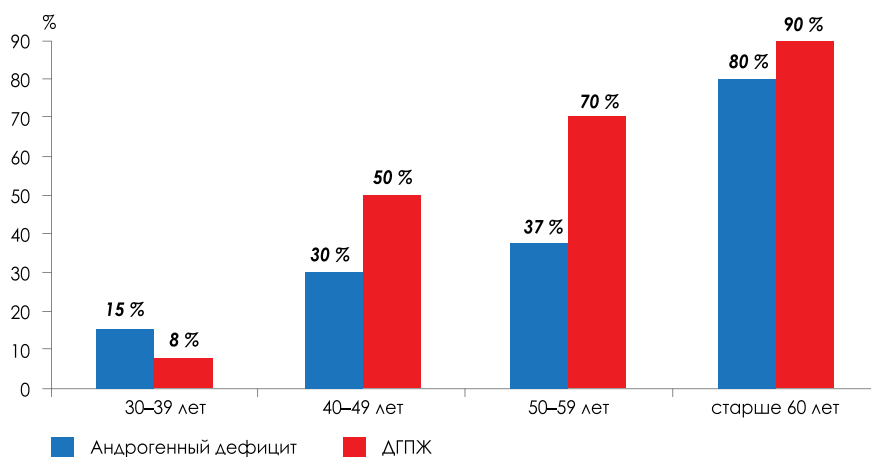


Рисунок 2. Распространенность возрастного андрогенного дефицита и ДГПЖ (при аутопсии) в различных возрастных группах (по [23]).

рение, эндотелиальная дисфункция, метаболическая нейропатия, митохондриальная дисфункция) [4, 9, 12, 13] (рис. 1).

Не следует забывать, что предстательная железа — самый андрогенозависимый орган, и именно тестостерон в виде своего наиболее активного простатического метаболита 5- $\alpha$ -дигидротестостерона (5- $\alpha$ -ДГТ) является самым критическим гормоном для предстательной железы, обеспечивающим практически все ее биологические функции [11, 29]. Именно увеличение с возрастом частоты возрастного дефицита тестостерона и ДГПЖ у мужчин свидетельствует

о ключевой роли дефицита половых стероидов в патогенезе ДГПЖ [1, 23] (рис. 2).

Хорошо известно, что возрастной дефицит эндогенного тестостерона запускает следующие локальные эффекты в предстательной железе, ведущие с возрастом по мере старения мужчин к ее гиперплазии:

- активация 5- $\alpha$ -редуктаз приводит к повышенному простатическому синтезу 5- $\alpha$ -ДГТ и пролиферации железистого эпителия предстательной железы (статический компонент ДГПЖ — увеличение размеров простаты, обструктивная симптоматика);

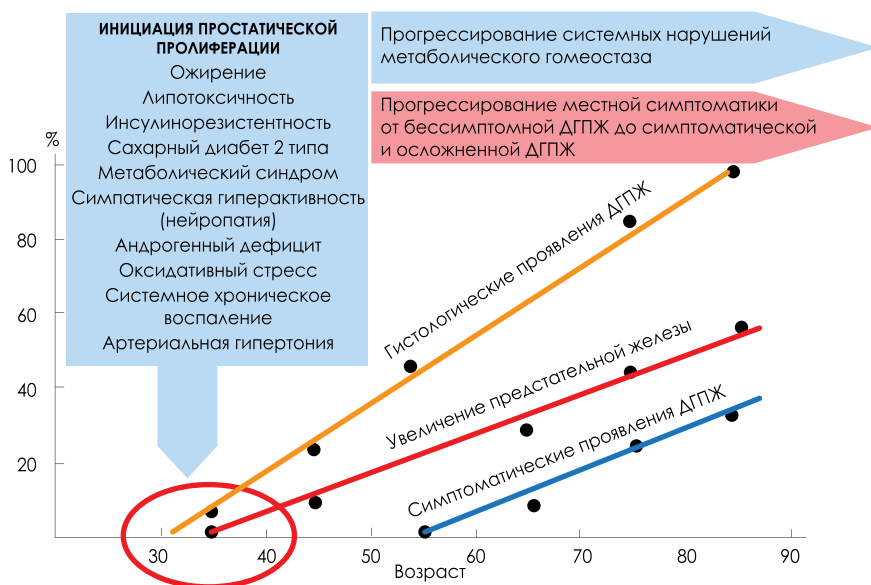


Рисунок 3. Модель прогрессирувания клеточных (ДГПЖ) и системных механизмов при естественном старении мужчины (по [1, 2, 5, 6, 7]).

- повышенный синтез 5- $\alpha$ -ДГТ в простате сопровождается дефицитом андростендиола, как естественного блокатора урогенитальных  $\alpha$ -адренорецепторов (динамический компонент ДГПЖ, ирритативная и обструктивная симптоматика);
- формирующиеся на фоне дефицита андрогенов нарушения эстрогенового баланса у мужчин приводят к повышению сенсibilизации железистого эпителия к 5- $\alpha$ -ДГТ и самостоятельному усилению синтеза простатического эстрадиола за счет повышения ароматазной активности стромы простаты, что заканчивается ее стромальной гиперплазией [5, 8, 15, 16, 25].

Таким образом, возрастное снижение плазменного уровня тестостерона у мужчин оборачивается компенсаторным увеличением в предстательной железе уровня 5- $\alpha$ -ДГТ, который является ключевым триггером простатической гиперплазии. Более того, уровень тестостерона положительно связан с пиковой систолической скоростью кровотока по простатическим артериям и рассматривается как один из критических факторов простатической гемодинамики и гиперплазии, поскольку любая ишемия простаты ведет к усилению фибробластогенеза и пролиферации со-

единительной ткани (фиброзу) [14]. Также доказана нейропротективная и бактерицидная функции тестостерона в предстательной железе, нарушение которых с возрастом приводит к повышению частоты хронической инфекции в простате и нарушениям ее иннервации (мионейрогенная дисфункция) [1, 2, 5, 6, 7]. С возрастом неуклонно ускоряются клеточное и системное старение, структура и функции предстательной железы существенно нарушаются, что приводит к постепенному прогрессируванию ДГПЖ на фоне ухудшения общего гормонально-метаболического статуса мужчины (рис. 3).

Вот почему, к сожалению, ни одна хирургическая операция, направленная только на удаление ДГПЖ и даже выполненная технически виртуозно, не устраняет системные факторы патогенеза ДГПЖ (дефицит половых гормонов, ожирение, инсулинорезистентность, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию и т. д.) у стареющего мужчины [5]. Это приводит к известному парадоксу современной хирургии ДГПЖ: у многих пациентов операция не только не ликвидирует СНМП, но и приводит к их дальнейшей персистенции нередко в виде появления новых и более выраженных СНМП, их прогрессируванию и развитию резистентности к стан-

дартной терапии [1–10]. Причиной этому можно считать отсутствие коррекции всех вышеперечисленных системных механизмов патогенеза ДГПЖ и нарушений функции детрузора мочевого пузыря. Хирург выполнил свою задачу, освободив пациента от инфравезикальной обструкции, но не избавил от всех вышеперечисленных проблем [5]. Таким образом, концепция современного патогенеза ДГПЖ, рассмотренная в таком аспекте, позволяет противопоставить традиционному взгляду на нее (только как на локальный пузырно-простатический феномен) оптимизированный патогенетический взгляд на ДГПЖ, как на системную, междисциплинарную и общетерапевтическую проблему [5]. Это означает, что коррекция системных механизмов патогенеза ДГПЖ, наряду с фармакологическим локальным воздействием на предстательную железу, является жизненно необходимым фармакотерапевтическим мероприятием [5].

#### «Септет простатического здоровья»: что это такое и каковы его компоненты?

С учетом вышеизложенного мультифакторного и междисциплинарного патогенеза ДГПЖ, становится ясно, что профилактическим и лечебным эффектом на данное заболевание могут обладать только комбинации тех препаратов, которые имеют доказанные точки приложения позитивных эффектов на простату, что позволяет не просто ликвидировать симптомы заболевания, но улучшить метаболизм и энергетический обмен в железе и обратить заболевание вспять или хотя бы надолго стабилизировать процессы простатической гиперплазии и детрузорной ишемии и гипоксии, лежащие в основе прогрессирувания ДГПЖ. Но при этом данные препараты должны оказывать системный фармакологический эффект, чтобы ликвидировать системные патогенетические факторы ДГПЖ (ожирение, инсулинорезистентность, андрогенный дефицит и т. д.). В итоге применение «септета простатического здоровья» позволит не просто излечить пациента от ДГПЖ, но и, избавив

его от системных неблагоприятных факторов, осуществлять патогенетическую вторичную профилактику данного заболевания. Если же «септет простатического здоровья» начать принимать до выявления клинически значимого увеличения предстательной железы, то это будет одной из наиболее эффективных патогенетических опций в отношении первичной профилактики ДГПЖ. По нашему мнению, современными фармакотерапевтическими средствами ранней патогенетической консервативной терапии и профилактики ДГПЖ, как системного метаболического заболевания, должны стать известные и проверенные временем и доказательной медициной препараты, составляющие суть «септета простатического здоровья» [5]. Анализ имеющихся данных и собственный клинический опыт позволяют включить в его состав следующие группы препаратов.

- *Ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы* — единственный класс препаратов с патогенетическим воздействием на ДГПЖ, способных достоверно уменьшать объем предстательной железы и облегчать симптомы инфравезикальной обструкции [26]. Данные препараты особенно показаны при наличии у пациентов факторов повышенного риска прогрессирования ДГПЖ: наличие умеренных симптомов нижних мочевых путей, объем предстательной железы более 40 см<sup>3</sup>, уровень ПСА крови более 1,6 нг/мл, объем остаточной мочи более 40 мл. Однако из-за боязни антиандрогенных эффектов ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы (снижение либидо, нарушение эрекции, гинекомастия), которые наблюдаются не более чем у 10 % пациентов, их получающих, большинство пациентов с ДГПЖ высокого риска прогрессирования необоснованно не получают эти препараты. Для того чтобы нивелировать антиандрогенные эффекты ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы, мы предлагаем использовать их одновременно с препаратами тестостерона, так как роль возрастного дефицита тестостерона в патогенезе ДГПЖ является доказанной.
- *Препараты тестостерона* необходимы для коррекции возрастного андрогенного дефицита и связанных с ним гормонально-метаболических нарушений, участие которых в патогенезе ДГПЖ является уже доказанным (инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, нейропатия) [18, 19, 20, 25, 28]. Применение препаратов тестостерона при лечении ДГПЖ позволяет сохранить все андрогенозависимые функции на фоне терапии ингибиторами 5- $\alpha$ -редуктазы.
- *Корректоры инсулинорезистентности* (бигуаниды — метформин) необходимы для коррекции инсулинорезистентности — ключевого возрастного феномена, запускающего окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию, поддерживающего ожирение, возрастной андрогенный дефицит, канцерогенез и простатическую пролиферацию, а также метаболическую нейропатию [17, 34].
- *Нейротропы-антиоксиданты* (альфа-липоевая кислота) — профилактика и лечение возрастного оксидативного стресса и ассоциированных с ним урогенитальной нейропатии, нейропатической боли, эндотелиальной дисфункции и коррекция энергетического обмена в клетках предстательной железы [21, 30].
- *Ингибиторы ФДЭ-5-типа* (единственный класс препаратов с патогенетическим эффектом на эндотелиальную дисфункцию и с лечебно-профилактическим эффектом в отношении риска возникновения новой эндотелиальной дисфункции) [3, 24, 31]. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе симптомов нижних мочевых путей на фоне ДГПЖ (СНМП / ДГПЖ) является доказанной, поэтому с 2014 года ингибиторы ФДЭ-5-типа официально включены в перечень препаратов для лечения СНМП / ДГПЖ согласно рекомендациям Европейского общества урологов.
- *$\alpha$ -1-адреноблокаторы* (как эффективные, но симптоматические препараты «скорой фармакологической помощи» при СНМП /

ДГПЖ, обладающие способностью улучшать детрузорное кровообращение, поэтому их использование в монотерапии, очевидно, оправданно только при ДГПЖ низкого риска прогрессирования. При наличии факторов повышенного риска прогрессирования СНМП / ДГПЖ они должны назначаться только в комбинации с другими препаратами «септета простатического здоровья») [26].

- *Препараты гормона D* (имеется соответствующая доказательная база важности коррекции дефицита или недостаточности гормона D, как независимого фактора риска развития ожирения, инсулинорезистентности, андрогенного дефицита у мужчин, а также как стероидного гормона с антипролиферативными, бактерицидными и противовоспалительными и анальгезирующими эффектами, что позволяет рассчитывать на его эффективность и при заболеваниях предстательной железы) [10, 22, 27, 32].

## Заключение

Результаты новейших клинико-эпидемиологических и экспериментальных исследований показывают, что ДГПЖ является универсальным возрастным феноменом, своеобразным урологическим маркером клеточного и системного старения мужского организма. Как быстро пойдет процесс старения, во многом зависит не столько от локальных характеристик предстательной железы, сколько от особенностей того организма, в котором она находится. Понимая это, мы реализуем ключевой принцип отечественной медицины: лечить не болезнь, а больного! Принципы доказательной и патогенетической медицины XXI века требуют от врачей междисциплинарных взаимодействий, в рамках которых возможно наше профессиональное движение вперед. Старые представления о, казалось бы, известных симптомах должны быть сегодня отброшены в сторону, так как характерные для них костность и консерватизм уже являются серьезным препятствием для того, чтобы наши пациенты получили правильное па-



тогенетическое лечение всех заболеваний. Представления о ДГПЖ, как исключительно урологической проблеме, в таком узком методологическом формате уже давно не соответствуют требованиям времени. Это заболевание является универсальным маркером возрастных гормонально-метаболических нарушений, поэтому рассматривать ДГПЖ и осуществлять ее рациональную диагностику и патогенетическую терапию, и профилактику ныне необходимо только с позиций полиэтиологичности и мультифакторности заболевания. ДГПЖ — наглядный пример не только современного патоморфоза большинства урологических заболеваний у мужчин, но и образец того, как не умаляя достоинств хирургии этого заболевания, спасшей не одну тысячу пациентов, тем не менее следует все же найти в себе силы переступить рубез между урологом-хирургом и урологом-клиницистом, чтобы успешнее решить насущные проблемы мужского здоровья в XXI веке — веке качества жизни и профилактической, и анти-возрастной медицины для всех.

#### Список литературы

- Калинченко С. Ю., Тюзиков И. А., Ворслов О. А., Тишова Ю. А., Греков Е. А. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить? Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012; 4: 50–3.
- Тюзиков И. А. Роль компонентов метаболического синдрома и андрогенного дефицита в прогрессировании бессимптомной ДГПЖ. Материалы VII Международного конгресса ISSAM. М., 2013. С. 81.
- Тюзиков И. А. Ингибиторы ФДЭ-5 типа в лечении СНМП / ДГПЖ: патофизиологическое обоснование и клиническая эффективность. Terra Medica Nova. 2012; 4 (70): 18–24.
- Тюзиков И. А. Влияние метаболического синдрома и андрогенного дефицита на естественное течение ДГПЖ. Материалы Федерального конгресса «Сексуальное здоровье мужчины. Текущие интересы науки и здравоохранения». Ростов-на-Дону, 2013. С. 91–92.
- Тюзиков И. А. ДГПЖ: излечима или нет? От хирургии к умной терапии. Материалы VII Международного конгресса ISSAM. М., 2013. С. 42–43.
- Тюзиков И. А. Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией. Андрология и генитальная хирургия. 2011; 4: 34–9.
- Тюзиков И. А. Патогенетические корреляции нейропатии, ожирения и андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в андрологической практике. Материалы Международного конгресса «Мужское здоровье». Минск, 2014. С. 88–90.
- Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Тишова Ю. А. Бессимптомная ДГПЖ: три стороны одной проблемы. Русский медицинский журнал. 2013; 34: 1768–73.
- Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О. Бессимптомная ДГПЖ как маркер системных гормонально-метаболических нарушений у мужчин (новая концепция для урологов). ARS Medica (Беларусь). 2013; 5 (75): 63–7.
- Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Тишова Ю. А. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция. Андрология и генитальная хирургия. 2013; 4: 36–44.
- Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Греков Е. А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности. Андрология и генитальная хирургия. 2013; 1: 55–63.
- Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Тишова Ю. А. Место андрогенного дефицита в клиническом портрете современного урологического пациента. Андрология и генитальная хирургия. 2013; 3: 48–57.
- Тюзиков И. А., Мартов А. Г., Греков Е. А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2012; 3: 39–46.
- Тюзиков И. А., Мартов А. Г., Калинин С. Ю. Влияние ожирения и андрогенного дефицита на кровообращение предстательной железы. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 2: 80–3.
- Тюзиков И. А., Мартов А. Г., Калинин С. Ю. Новые системные механизмы патогенеза симптомов нижних мочевых путей у мужчин (литературный обзор). Бюллетень сибирской медицины. 2012; 2: 93–100.
- Тюзиков И. А., Фомин А. М., Калинин С. Ю., Мартов А. Г. Системные механизмы патогенеза заболеваний предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия. 2012; 2: 4–12.
- Alix M. Diabetes in the elderly patient. Presse Med. 2000; 29 (39): 2150–5.
- Brand J. S., Rovers M. M., Yeap B. B. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2014 Jul. 14; 9 (7): e100409. doi: 10.1371/journal.pone.0100409.
- Corona G., Manucci E., Forti G., Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. Int. J. Androl. 2009; 32: 587–98.
- Corona G., Monami M., Rastrelli G. et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. J. Sex Med. 2011; 8 (1): 272–83.
- Durand M., Mach N. Alpha lipoic acid and its antioxidant against cancer and diseases of central sensitization. Nutr. Hosp. 2013; 28 (4): 1031–8.
- Espinosa G., Esposito R., Kazzazi A., Djevan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia — a review. Can. J. Urol. 2013; 20 (4): 6820–5.
- Frankel S. J., Donovan J. L., Peters T. I. et al. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms. J. Clin. Epidemiol. 1998; 51 (8): 677–85.
- Füllhase C., Soler R., Gratzke C. New strategies in treating male lower urinary tract symptoms. Curr. Opin. Urol. 2014; 24 (1): 29–35.
- Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D. G. Metabolic syndrome and urologic diseases. Rev. Urol. 2010; 12 (4): 157–80.
- Gravas S., Bachmann A., Descalzeaud A. et al. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU, 2014. 100 p.
- Gsur A., Madersbacher S., Haidinger G. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and prostate cancer risk. Prostate. 2002; 51 (1): 30–4.
- Hafez B., Hafez E. S. Andropause: endocrinology, erectile dysfunction, and prostate pathophysiology. Arch. Androl. 2004; 50 (2): 45–68.
- Hermann M., Untergasser G., Rumpold H., Berger P. Aging of the male reproductive system. Experiment Gerontol. 2000; 35: 1267–79.
- Koufaki M. Therapeutic applications of lipoic acid: a patent review (2011–2014). Expert Opin. Ther. Pat. 2014; 7: 1–13.
- Park H. J., Won J. E., Sorsaburu S. et al. Urinary Tract Symptoms (LUTS) Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and LUTS/BPH with Erectile Dysfunction in Asian Men: A Systematic Review Focusing on Tadalafil. World J Mens Health. 2013; 31 (3): 193–207.
- Pitman M. S., Cheetham P. J., Hruby G. W., Katz A. E. Vitamin D deficiency in the urological population: a single center analysis. J. Urol. 2011; 186 (4): 1395–9.
- Silva J., Silva C. M., Cruz F. Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: do we have a standard? Curr. Opin. Urol. 2014; 24 (1): 21–8.
- Simon D., Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. Diabetes Metab. 2010; 36 (3): 182–91.
- Vignozzi L., Rastrelli G., Corona G. et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? J. Endocrinol. Invest. 2014 Jan 24 [Epub ahead of print].

