

# Zespół metaboliczny i rozrost łagodny stercza



**Lek. Hubert Kamecki**  
Klinika Nowotworów Układu Moczowego  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie



**Dr n. med. Roman Sosnowski**  
Klinika Nowotworów Układu Moczowego  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## ABSTRACT

*There is growing evidence that benign prostatic hyperplasia (BPH) and metabolic syndrome (MetS), being two significant challenges for public health worldwide, are closely linked together. While the co-prevalence of the two conditions has been well documented in the existing literature, the exact nature of the pathological relationship between BPH and MetS is yet to be determined. This article reviews and discusses some possible theories explaining the link between the two conditions, including clinically significant conclusions arising from the fact of the common co-prevalence of BPH and MetS.*

**KEYWORDS:** metabolic syndrome, diabetes, obesity, benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms.

Łagodny rozrost stercza prowadzący do powiększania się objętości gruczołu krokowego i utrudnienia odpływu moczu z pęcherza jest powszechnym problemem zdrowotnym o zasięgu globalnym. W populacji amerykańskiej występowanie łagodnego rozrostu stercza szacuje się na poziomie 40 proc. u mężczyzn w wieku 60 lat, a odsetek ten rośnie aż do 90 proc. po ukończeniu 80. r.ż.[1]

Zespół metaboliczny, czyli zbiór wzajemnie powiązanych czynników zwiększających ryzyko miażdżycy, cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych, stwierdza się, według literatury, u jednej czwartej ludności całego świata.[2] Choć oba powyższe rozpoznania należą do dwóch pozornie niezwiązanych ze sobą dziedzin medycyny, to rosnąca liczba dowodów naukowych nakazuje uznać, iż związek pomiędzy rozrostem łagodnym stercza a zespołem metabolicznym jest w istocie znacznie głębszy aniżeli wyłącznie polegający na powszechności występowania obu schorzeń w populacji.

## DOWODY NA WSPÓŁWYSTĘPOWANIE

Pierwsze wiarygodne doniesienia wskazujące na możliwe zwiększone prawdopodobieństwo współwystępowania rozrostu łagodnego stercza i zespołu metabolicznego (lub jego poszczególnych składowych) pochodzą już z lat 90. ubiegłego stulecia[3] i do dzisiaj opublikowano w literaturze przynajmniej kilkadziesiąt cytowanych badań oraz artykułów poruszających tę kwestię. Dobrze podsumowuje dotychczasowe zdobyte wiedzy medycznej w tym zakresie metaanaliza opublikowana w 2016 roku przez Wanga i wsp.[4] Autorzy wspomnianej pracy, na podstawie ośmiu dużych badań naukowych z ostatnich lat, uwzględniających dane pochodzące łącznie od 3093 pacjentów, wykazali, iż mężczyźni z łagodnym rozrostem stercza, u których rozpoznano również zespół metaboliczny, cechują się większą objętością gruczołu krokowego (łąčna średnia różnica 6,8 mL,  $p = 0,01$ ) oraz szybszym tempem wzrostu tejże objętości (łąčna średnia różnica 0,67 mL/rok,  $p < 0,001$ ) aniżeli pacjenci bez rozpoznanego zespołu metabolicznego.

Do podobnych wniosków doszli Zou i wsp.,[5] którzy w 2015 roku opublikowali metaanalizę uwzględniającą badania naukowe przeprowadzone na populacji chińskiej (co ciekawe, to właśnie z Chin pochodzi największa ilość badań dotyczących kwestii omawianej w niniejszym artykule).

Metaanaliza szesnastu badań na łącznie 4119 pacjentach wykazała, iż charakteryzowali się oni większą objętością gruczołu krokowego (łączna średnia różnica 10,15 mL, 95% CI 7,37-12,93) i szybszym tempem powiększania się objętości stercza (łączna średnia różnica 0,49 mL/rok, 95% CI 0,24-0,73), jeśli rozpoznawano u nich również zespół metaboliczny.

Opublikowane w 2016 roku bardzo duże badanie przekrojowe na populacji brytyjskiej[6] w oparciu o dane medyczne pochodzące od 190 tysięcy mężczyzn wykazało, iż podczas gdy zespół metaboliczny stwierdzano u 26,5 proc. pacjentów z klinicznym rozpoznaniem sugerującym łagodny rozrost stercza, odsetek ten wynosił mniej, bo 20,9 proc. u mężczyzn bez tego rozpoznania (różnica bezwzględna 5,6 proc.,  $p < 0,001$ ). Podobną zależność zauważono również dla poszczególnych składowych zespołu metabolicznego: nieprawidłowej glikemii na czczo lub rozpoznanej cukrzycy (30,0 wobec 25,1 proc.), BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> (31,4 wobec 26,7 proc.), podwyższonego stężenia triglicerydów (67,4 wobec 55,5 proc.), obniżonego cholesterolu HDL (33,3 wobec 25,5 proc.), nadciśnienia tętniczego (76,9 wobec 64,5 proc.).

Co prawda chorzy z rozrostem łagodnym stercza ogólnie częściej poddawani byli badaniom medycznym mogącym pomóc w wykryciu u nich zespołu metabolicznego, co może sugerować obecność błędu systematycznego, jednak z uwagi na fakt, iż same pomiary ciśnienia tętniczego wykonywane były u pacjentów w obu grupach z taką samą częstotliwością, a mimo to nadciśnienie tętnicze stwierdzone było istotnie częściej u chorych z rozrostem łagodnym stercza, w opinii autorów świadczy to o niewielkim ewentualnym wpływie owego błędu systematycznego na wyniki badania.

Przytoczone powyżej prace nie są w swoich wnioskach odosobnione na tle ogółu aktualnej literatury medycznej. W obliczu dużej ilości dowodów naukowych fakt współwystępowania rozrostu łagodnego stercza i zespołu metabolicznego wydaje się nie podlegać wątpliwości. Nierozwikłana pozostaje jednak kwestia szczegółowych przyczyn takiego stanu rzeczy.

### WSPÓLZALEŻNOŚCI PATOFIZJOLOGICZNE

W literaturze medycznej można odnaleźć szereg mniej lub bardziej wiarygodnych hipotez mających na celu wyjaśnienie przyczyn współwystępowania zespołu metabolicznego i rozrostu łagodnego stercza, jednak do dzisiaj szczegółowy mechanizm tego zjawiska wciąż nie został jednoznacznie określony.

Jedną z częściej proponowanych teorii jest uznanie hiperinsulinemii za jeden z czynników sprawczych powiększenia gruczołu krokowego. W badaniu Hammarstena i wsp.[7] stwierdzono, iż wysokie stężenie insuliny na czczo w surowicy krwi wydaje się niezależnym czynnikiem ryzyka dla rozrostu łagodnego stercza. Być może wpływ na to ma fakt, że insulina, niekorzystnie regulując metabolizm glukozy w podwzgórzu, zwiększa aktywność układu współczulnego w organizmie,[8] która to zwiększona aktywność, poza oczywistym wpływem na czynność skurczową mięśni gładkich w gruczole krokowym oraz zwieraczu, może również indukować rozrost stercza w obrębie bezpośrednio oddziałującej na odpływ moczu strefy przejściowej.[9] Dowody naukowe zdają się również wskazywać na pewną rolę insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) oraz białek wiążących IGF,[10,11] których bezwzględne stężenie i wzajemna równowaga mogą być zaburzone w hiperinsulinemii.[12]

Inną, zdaje się najpopularniejszą obecnie w literaturze hipotezą wyjaśniającą w pewien sposób związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zespołem metabolicznym a rozrostem łagodnym stercza jest teoria indukowanego przez zespół metaboliczny stanu prozapalnego organizmu (określanego również za pomocą angielskiej gry słów jako *metaflammation*).[13]

Aktualna wiedza medyczna w sposób niewątpliwy potwierdza istnienie związku pomiędzy łagodnym rozrostem stercza a dość często stwierdzanym histopatologicznie zapaleniem w obrębie jego tkanek, również u pacjentów bez klinicznych objawów takiego zapalenia.[14-17] Wykazano, iż zespół metaboliczny najprawdopodobniej związany jest z ogólnoustrojowym stanem prozapalnym, czego dowodem miałyby być stwierdzane u pacjentów z tym rozpoznaniem podwyższone stężenie biomarkerów prozapalnych, takich jak: białko C-reaktywne (CRP), interleukiny 1 i 6 (IL-1 i IL-6), czynnik martwicy nowotworu- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).[18]

Jako przyczynę owych tendencji prozapalnych w organizmie proponuje się powiększenie rozmiarów komórek tkanki tłuszczowej i związany z tym zjawiskiem naciek tejże tkanki przez makrofagi, prowadzący do nadmiernego wydzielania prozapalnych cytokin i chemokin.[19] Szczególną rolę w indukcji stanu zapalnego i łagodnego rozrostu tkanek stercza przypisuje się interleukinie 8 (IL-8),[18,13] znanej również ze swojej roli w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych,[20] której podwyższone stężenia także obserwuje się u chorych z zespołem metabolicznym.[21] Poniekąd cieniem na powyższe rozważania kładzie się jednak fakt, iż nie stwierdzono korelacji pomiędzy podwyższonym stężeniem cytokin zapalnych (w tym IL-8) w surowicy krwi a zwiększoną objętością stercza,[22] co może sugerować istnienie jeszcze bardziej skomplikowanego, odbywającego się poza znanymi nam ogólnoustrojowymi czynnikami, mechanizmu.

Warto również w tym miejscu wspomnieć opublikowane niedawno przez Russo i wsp.[13] badanie, w którym stwierdzono istotną zależność pomiędzy ocenianym histopatologicznie nasileniem zmian zapalnych w prostatie a występowaniem zespołu metabolicznego i innej choroby uznawanej za rozwijającą się na podłożu zapalnym, to znaczy niealkoholowego zapalenia wątroby; według autorów stanowi to kolejny dowód przemawiający za wywoływaniem przez zespół metaboliczny uogólnionego stanu zapalnego prowadzącego do innych, lokalnych procesów zapalnych w organizmie, w tym do rozrostu łagodnego stercza na podłożu zapalnym.

W kontekście dostępnych w literaturze doniesień naukowych, Vignozzi i wsp.,[23] sugerując określenie łagodnego rozrostu stercza jako choroby metabolicznej, zaproponowali opracowaną przez siebie teorię „trzech uderzeń”: na początku jawne lub nieme klinicznie zapalenie stercza („pierwsze uderzenie”) wywołuje zapalenie prostaty, które jest podtrzymywane lub zaostrzane przez nieprawidłowy metabolizm („drugie uderzenie”), do czego, według autorów, przykładą się następnie nieprawidłowa gospodarka hormonami płciowymi („trzecie uderzenie”), co w konsekwencji prowadzi do nadekspresji receptorów Toll-podobnych (TLR), przemiany komórek prostaty w komórki prezentujące antygen, aktywacji lokalnej tkanki limfatycznej i ostatecznie nadprodukcji czynników wzrostu, stymulujących rozrost stercza.

Jeszcze jednym wiarygodnym, opisywanym w literaturze, czynnikiem patofizjologicznym mogącym mieć wpływ zarówno na rozrost stercza, jak i na występowanie objawów ze strony dolnych dróg moczowych u pacjentów z zespołem metabolicznym, jest obniżenie stężenia NO (tlenku azotu) w tkance sterczowej na skutek zwiększonego stężenia substancji prozapalnych oraz wzmożonej syntezy wolnych rodników, co w konsekwencji prowadzić by miało do nadmiernej proliferacji komórek mięśni gładkich, zwiększenia objętości gruczołu, a także ich zwiększonego napięcia, a ostatecznie do utrudnienia odpływu moczu.[3] Warto zaznaczyć, iż inhibitory fosfodiesterazy typu 5, których mechanizm działania polega na zwiększeniu stężenia wewnątrzkomórkowego NO, mają udowodnioną rolę w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych i ich stosowanie zalecane jest w tym wskazaniu.[24]

### ZNACZENIE KLINICZNE

Choć liczba i jakość dostępnych dowodów naukowych nie upoważniają nas jeszcze do stwierdzenia niewątpliwej obecności związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy rozwinięciem zespołu metabolicznego, czy też poszczególnych jego cech, a rozrostem łagodnym stercza i powiększeniem gruczołu krokowego wraz ze wszystkimi tego konsekwencjami, to tę hipotezę, w opinii autorów niniejszego artykułu, można uznać za dość prawdopodobną.

Co za tym idzie, nie wydaje się nieuzasadnione promowanie przez lekarza urologa prawidłowych postaw zdrowotnych u chorych z rozpoznaniem łagodnego rozrostu stercza. Zwrócenie pacjentom uwagi na konieczność prowadzenia aktywnego trybu życia, utraty nadmiernej masy ciała, rzucenia palenia czy też stosowania prawidłowej diety, czyli zachowań zalecanych ogólnie pacjentom przez lekarza w celu zapobiegania bądź leczenia cech zespołu metabolicznego, na pewno nie przyniosłoby straty. Wręcz przeciwnie – poza przyczynieniem się do poprawy ogólnego stanu zdrowia, być może, w świetle powyższych rozważań, mogłoby stanowić skuteczny klinicznie element zapobiegania rozrostowi łagodnego stercza i jego powikłań bądź ich leczenia. Warto zaznaczyć, iż pogląd ów nie jest odosobnioną opinią autorów niniejszego tekstu.[25]

Niestety, aktualna literatura medyczna nie dostarcza na razie dowodów potwierdzających ów ewentualny korzystny wpływ wdrożenia wymienionych powyżej aktywnych postaw prozdrowotnych oraz skutecznego leczenia komponentów zespołu metabolicznego na leczenie rozrostu łagodnego stercza i jego objawów.

W opinii autorów wynika to z faktu, iż zależność pomiędzy zespołem metabolicznym a rozrostem łagodnym stercza jest w świecie nauki medycznej sprawą dość nową i wciąż zgłębianą, a wiarygodne badania wymagałyby zaangażowania dużych liczebnie, różnorodnych populacji pacjentów i długiego czasu obserwacji.

O trudności skutecznego przeprowadzenia tego typu badania niech świadczy fakt, iż choć Yee i wsp.[26] wykonali randomizowane badanie kliniczne, w którym chorych z rozrostem stercza podzielono na dwie grupy: jedną, u której stosowano standardowe zalecenia dotyczące utraty nadmiernej masy ciała i drugą, u której wdrażano w tym celu specjalny, wszechstronny program, po rocznym okresie obserwacji nie udało się stwierdzić różnicy ani w nasileniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych, ani w wynikach badania przepływu moczu – najprawdopodobniej z uwagi na fakt, iż nie zauważono również różnicy w redukcji masy ciała pomiędzy obiema grupami.

Co prawda Yong i wsp.,[27] stosując bardzo zbliżoną metodologię, uzyskali różnicę w redukcji masy ciała pomiędzy badanymi grupami i wykazali istotny statystycznie, znaczny poziom redukcji nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych i objętości stercza, to jednak stosunkowo niewielka liczebność badanych grup oraz, w opinii autorów niniejszego tekstu, niszowy charakter publikacji, nakazują oczekiwać dalszych dowodów naukowych przed wyciągnięciem entuzjastycznych wniosków.

A owe optymistyczne nastroje zdaje się studzić badanie Sauver i wsp.,[28] którzy w opublikowanej przez siebie pracy stwierdzili brak współzależności pomiędzy utratą bądź zwiększeniem masy ciała a nasileniem objawów ze strony dolnych dróg moczowych – badanie to jednak

miało charakter obserwacyjny i nie opierało się na aktywnej interwencji.

Co ciekawe, ta sama grupa badaczy w innym badaniu[29] wykazała, iż prawidłowe leczenie cukrzycy zmniejsza nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych u pacjentów z rozrostem łagodnym stercza (ale nie ma wpływu na rozmiar gruczołu krokowego) – jest to, według wiedzy autorów niniejszego tekstu, jedyne dostępne w literaturze badanie dotyczące wpływu kontroli glikemii na leczenie rozrostu stercza.

Znacznie więcej wiarygodnych przesłanek naukowych opublikowano natomiast w kwestii ewentualnego wpływu aktywności fizycznej na występowanie rozrostu łagodnego stercza i objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Choć, według wiedzy autorów niniejszego tekstu, nie ukończono do tej pory żadnych badań potwierdzających skuteczność interwencji, jaką byłoby wzmocnienie aktywności fizycznej, dla przebiegu leczenia rozrostu łagodnego stercza, to jednak związek polegający na współwystępowaniu wydaje się niewątpliwym.[3] Co ciekawe, ta zależność widoczna jest szczególnie nie tyle wobec rozmiaru stercza, co przede wszystkim wobec nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych.[22]

Jako podwalina wiedzy w tym zakresie powszechnie cytowana jest metaanaliza Parsonsa i wsp.,[30] w której na podstawie jedenastu badań na 43 tysiącach mężczyzn stwierdzono, iż lekka, umiarkowana i nasilona aktywność fizyczna wiązała się ze zmniejszoną częstością występowania rozrostu łagodnego stercza i objawów ze strony dolnych dróg moczowych na poziomie łącznego ilorazu szans, odpowiednio: 0,70 ( $p = 0,14$ ), 0,74 ( $p = 0,005$ ) i 0,74 ( $p = 0,006$ ).

Pozostawiając za sobą powyższe rozważania na temat zasadności zalecania chorym z łagodnym rozrostem stercza ogólnych interwencji prozdrowotnych, które zapobiegając rozwojowi zespołu metabolicznego miałyby jednocześnie wpływać na leczenie choroby urologicznej, należy zauważyć, że fakt częstego współwystępowania rozrostu łagodnego stercza i zespołu metabolicznego niesie ze sobą również i inne, praktyczne wnioski, mogące mieć zastosowanie w codziennej pracy lekarza.

Autorzy niniejszego artykułu wyrażają pogląd, pojawiający się *nota bene* w literaturze,[6] iż tak samo jak u mężczyzny z rozpoznaniem zaburzeń wzrodu na podłożu organicznym należy wykonać diagnostykę w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego,[31] również i u pacjenta z rozrostem łagodnym stercza powinno się rozważyć ocenę pod kątem cech zespołu metabolicznego, tym bardziej gdy z wywiadu wynika, iż pacjent ten nie zgłasza się na regularne kontrole stanu zdrowia do lekarza POZ.

W zgodzie z powyższym rozumowaniem należałoby także uznać, iż również rozpoznając cechy zespołu metabolicznego u mężczyzny nieleczonego dotychczas z powodu rozrostu łagodnego stercza, zasadne byłoby jednoczesowe

zebranie wywiadu ukierunkowanego na objawy ze strony dolnych dróg moczowych, w celu zredukowania ryzyka groźnych powikłań, do których może doprowadzić nieleczone rozrost stercza.

Warto nadmienić, iż związek łagodnego rozrostu stercza i zespołu metabolicznego ma ponadto pewnego rodzaju znaczenie dla rozwoju nauki medycznej. Już sam pobieżny przegląd literatury pozwala dostrzec, iż zaobserwowanie i potwierdzenie współzależności pomiędzy obiema chorobami stało się niewątpliwie przyczynkiem do opublikowania licznych prowadzących do pierwszych wiarygodnych wniosków badań nad próbą wyjaśnienia zależności patofizjologicznych pomiędzy rozrostem łagodnym stercza a zespołem metabolicznym.

Mając to na uwadze, autorzy tekstu wyrażają nadzieję, iż dalsze prowadzenie badań naukowych ukierunkowanych w tę stronę być może doprowadzi w niedalekiej przyszłości do ostatecznego wyjaśnienia wciąż niejasnej dla lekarzy etiologii obu schorzeń.

### PODSUMOWANIE

- ✓ Istnieje wiele dowodów naukowych potwierdzających częste współwystępowanie rozrostu łagodnego stercza i zespołu metabolicznego.
- ✓ W celu wytłumaczenia owego współwystępowania zaproponowano w literaturze szereg hipotez, takich jak: rola podwyższonego stężenia insuliny i IGF-1, nadmierna stymulacja układu współczulnego, koncepcja rozrostu stercza na tle uogólnionego stanu zapalnego organizmu, zahamowanie syntezy tlenu azotu (NO).
- ✓ Niewykluczone, iż współzależności etiologiczne i patofizjologiczne pomiędzy oboma schorzeniami mogą uczynić leczenie cech zespołu metabolicznego elementem postępowania u chorego z łagodnym rozrostem stercza.
- ✓ Świadomość częstego współwystępowania rozrostu łagodnego stercza i zespołu metabolicznego może w praktyce klinicznej ułatwić identyfikację pacjentów o podwyższonym ryzyku występowania któregoś z tych dwóch schorzeń.

Zdjęcia: archiwum prywatne (2)

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Roman Sosnowski

Klinika Nowotworów Układu Moczowego

Centrum Onkologii – Instytut im Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5

02-781 Warszawa

tel. 22 54 63 053

e-mail: roman.sosnowski@gmail.com



## Od urologów dla diabetologów

### Piśmiennictwo

1. Parsons JK, Carter HB, Partin AW. Metabolic Factors Associated with Benign Prostatic Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91(7):2562-8
2. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015,16(1):1-12
3. Abdollah F, Briganti A, Suardi N et al. Metabolic Syndrome and Benign Prostatic Hyperplasia: Evidence of a Potential Relationship, Hypothesized Etiology, and Prevention. *Korean J Urol.* 2011,52:507-16
4. Wang JE, FU YY, Kang DY. The association between metabolic syndrome and characteristics of benign prostatic hyperplasia. A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2016, 95(19):e3243
5. Zou C, Gong D, Fang N et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients. *World J Urol.* 2016,34:281-9
6. DiBello JR, Ioannou C, Rees J et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components among men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large, cross-sectional, UK epidemiological study. *BJU Int.* 2016,117:801-8
7. Hammarsten J, Damber JE, Karlsson M et al. Insulin and free oestradiol are independent risk factors for benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009,12(2):160-5
8. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med.* 1986,61(236):1081-90
9. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL et al. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005,174(4 Pt 1):1327-433
10. Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J et al. Insulin-like growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2002,52(2):98-105
11. Neuhauser ML, Schenk J, Song YJ et al. Insulin-Like Growth Factor-I, Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 and Risk of Benign Prostate Hyperplasia in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prostate.* 2008, 68(13):1477-86
12. Nam SY, Lee EJ, Kim KR et al. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997,21(5):355-9
13. Russo GI, Cimino S, Castelli T et al. Benign prostatic hyperplasia, metabolic syndrome, and non-alcoholic fatty liver disease: is metaflammation the link? *Prostate.* 2016,76:1528-35
14. Nickel J, Downey J, Young I et al. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 1999,84:976-81
15. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D et al. Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men. *Eur Urol.* 2014,66(4):619-22
16. Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V et al. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates--is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? *J Urol.* 2008, 179(5):1736-40
17. Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate.* 2009, 69(16):1774-80
18. Qiqi H, Zhiping W, Guiming L et al. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms – possible translational links. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016,19(1):7-13
19. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX et al. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007,27(11):2276-83
20. Apostolakis A, Vogiatzi K, Amanatidou V et al. Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2009,84:353-60
21. Supriya R, Tam BT, Yu AP et al. Adipokines demonstrate the interacting influence of central obesity with other cardiometabolic risk factors of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese adults. *PLoS One.* 2018, 13(8):e0201585
22. Fowke JH, Koyama T, Fadare O et al. Does Inflammation Mediate the Obesity and BPH Relationship? An Epidemiologic Analysis of Body Composition and Inflammatory Markers in Blood, Urine, and Prostate Tissue, and the Relationship with Prostate Enlargement and Lower Urinary Tract Symptoms. *PLoS One.* 2016, 11(6):e0156918
23. Vignozzi L, Rastrelli G, Corona G et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? *J Endocrinol Invest.* 2014, 37(4):313-22
24. European Association of Urology. Management of Non-neurogenic Male LUTS. [Online] [Cited: 01 24, 2019.] <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#5>
25. Castro-Diaz D. Exercise, diet and weight loss before therapy for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia? *BJU Int.* 2015, 116(2):168-9
26. Yee C-H, So W-Y, Yip SKH et al. Effect of weight reduction on the severity of lower urinary tract symptoms in obese male patients with benign prostatic hyperplasia: A randomized controlled trial. *Korean J Urol.* 2015,56(3):240-7
27. Yong LU, Jn-lian LI, Yan-lin WU et al. The effect of weight losing to benign prostate hyperplasia patients with metabolic syndrome. *J Obes Wt Loss Ther.* 2012,2:151
28. Sauver JL, Sarma AV, Hollingsworth JM et al. Associations between modest weight changes and onset and progression of lower urinary tract symptoms in two population-based cohorts. *Urology.* 2011, 78(2):437-41
29. Sarma AV, Sauver JL, Hollingsworth JM et al. Diabetes treatment and progression of benign prostatic hyperplasia in community dwelling Black and White men. *Urology.* 2012,79(1):102-8
30. Parsons JK, Kashefi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol.* 2008, 53(6):1228-35
31. European Association of Urology. Male Sexual Dysfunction. [Online] [Cited: 01 23, 2019.] <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/#3>