

慢性全身性炎症在良性前列腺增生发病中的机制

余俊帆, 葛成国*

重庆医科大学附属第二医院泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2024年12月7日; 录用日期: 2025年1月1日; 发布日期: 2025年1月8日

摘要

这篇综述探讨了慢性全身性炎症在良性前列腺增生发病机制中的作用, 良性前列腺增生是一种常见于老年男性的疾病, 可导致下尿路症状(LUTS), 严重影响中老年人的生活质量。虽然前列腺增生通常与衰老和激素变化有关, 但越来越多的证据表明, 由肥胖和代谢综合征等疾病引起的慢性全身性炎症是疾病进展的关键因素。以白细胞介素-6 (IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎标志物升高为特征的慢性全身性炎症, 促进前列腺细胞增殖和组织重塑, 导致前列腺增大。本综述强调了系统性炎症影响前列腺组织的机制, 包括NF- κ B和MAPK等关键信号通路的激活。我们还回顾了临床证据, 表明系统性炎症标记物, 如C-反应蛋白(CRP)和白细胞计数, 与前列腺体积增加和前列腺增生患者更严重的LUTS之间有很强的相关性。本综述强调了, 在BPH治疗中需要针对全身炎症, 特别是对于患有严重炎症的代谢性疾病的患者。治疗前列腺增生的全身性炎症可能会有更好的改善及治疗效果。总之, 通过抗炎药、他汀类药物和其他调节特定炎症通路的药物等疗法靶向全身炎症可能为减缓BPH进展和缓解症状提供有希望的解决方案。未来的研究应集中于完善这些治疗方法, 并调查其长期疗效和安全性, 特别是在炎症驱动的前列腺增生患者中。

关键词

良性前列腺增生(BPH), 慢性全身性炎症, 下尿路症状(LUTS), 代谢综合征, 抗炎治疗, BPH进展

The Role of Chronic Systemic Inflammation in the Pathogenesis of BPH

Junfan Yu, Chengguo Ge*

Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 7th, 2024; accepted: Jan. 1st, 2025; published: Jan. 8th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 余俊帆, 葛成国. 慢性全身性炎症在良性前列腺增生发病中的机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 31-37.
DOI: 10.12677/acm.2025.151006

Abstract

This review explores the role of chronic systemic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia (BPH), a condition common in aging men that leads to lower urinary tract symptoms (LUTS). While BPH is often associated with aging and hormonal changes, increasing evidence suggests that systemic inflammation, driven by conditions like obesity and metabolic syndrome, is a key factor in disease progression. Chronic systemic inflammation, characterized by elevated pro-inflammatory markers such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), promotes prostatic cell proliferation and tissue remodeling, contributing to prostate enlargement. This review highlights the mechanisms by which systemic inflammation influences prostate tissue, including the activation of critical signaling pathways like NF- κ B and MAPK. We also review clinical evidence showing a strong association between systemic inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP) and white blood cell count, with increased prostate volume and more severe LUTS in BPH patients. The purpose of this review is to emphasize the need to target systemic inflammation in BPH management, particularly for patients with metabolic conditions that exacerbate inflammation. Addressing this aspect of BPH could lead to more effective therapies and improved outcomes for patients. In conclusion, targeting systemic inflammation through therapies like anti-inflammatory drugs, statins, and other agents that modulate specific inflammatory pathways may offer promising solutions for slowing BPH progression and alleviating symptoms. Future research should focus on refining these treatments and investigating their long-term efficacy and safety, especially in patients with inflammation-driven BPH.

Keywords

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Chronic Systemic Inflammation, Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), Metabolic Syndrome, Pro-Inflammatory, BPH Progression

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

良性前列腺增生(BPH)是影响相当一部分老年男性的常见疾病,以前列腺的非癌性增大为特征,通常导致下尿路症状(LUTS),例如尿急、尿频和尿流无力。BPH 的患病率随着年龄的增长而增加,大约 50% 的男性在 60 岁时受到影响,85 岁时达到 90% [1]。尽管前列腺增生不会危及生命,但它的症状会严重影响生活质量,使其成为泌尿健康的主要问题[2]。此外,这种疾病与急性尿潴留和复发性尿路感染等并发症有关,这凸显了了解其潜在机制的重要性[3]。

炎症越来越被认为是 BPH 发病的关键因素,虽然雄激素和年龄长期以来被认为是前列腺生长的主要驱动因素,但最近的研究发现慢性炎症是该疾病进展的关键因素[4]。在患有 BPH 的男性的前列腺组织中经常观察到炎症浸润,并且炎症的程度通常与前列腺体积和症状的严重程度相关[2]。免疫细胞(包括 T 淋巴细胞和巨噬细胞)的存在表明, BPH 可能是由免疫介导的反应引起的,导致组织重塑和前列腺增生[5]。

与局限性前列腺炎不同,慢性全身性炎症涉及全身免疫系统的持续低度激活;这种类型的炎症通常与代谢综合征、肥胖和胰岛素抵抗等疾病有关,这些疾病已被确定为 BPH 发展的风险因素[4]。在全身炎症中,炎性细胞因子如白细胞介素-6 (IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在血流中循环,潜在地影响远处的器官,包括前列腺。这种慢性炎症状态可能会加速前列腺细胞的增殖,从而导致腺体增大[5]。

虽然前列腺的局部炎症已被广泛研究,但系统性炎症对前列腺健康的更广泛影响却鲜为人知,将慢性全身性炎症作为 BPH 发病机制的一个因素提供了一个新的视角。考虑到代谢综合征、肥胖和全身炎症之间的联系,这些疾病对 BPH 的发生和发展有显著影响是合理的[2]。通过探索全身炎症,这篇综述旨在对全身炎症反应如何影响前列腺组织生长和功能障碍提供更深入的理解。

这篇综述将研究慢性全身炎症在 BPH 发病中的作用,重点是其机制、代谢紊乱的参与和潜在的治疗意义。此外,还将探索前列腺全身性和局限性炎症之间的相互作用,为管理和治疗前列腺增生的新方法提供见解。

2. 慢性全身性炎症的相关机制

慢性全身性炎症是一种持续的低度炎症,其特征是促炎细胞因子持续释放到循环血液中。这一过程通常由代谢紊乱引发,如肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征。驱动全身性炎症的主要机制之一是脂肪组织的积累,脂肪组织成为炎症分子的主要来源,包括 TNF- α 和 IL-6 [6]。这些细胞因子由脂肪组织中的脂肪细胞和浸润的巨噬细胞分泌,加剧了炎症状态。随着脂肪组织的扩张,它会改变其功能,促进促炎细胞因子的释放,这些细胞因子会产生全身性影响,包括增加胰岛素抵抗和增加心血管疾病的风险[7] [8]。

在肥胖和代谢综合征中,内质网(ER)应激反应是全身性炎症的另一个因素。当脂肪细胞由于过量的营养摄入而经历 ER 应激时,它们会释放活性氧(ROS)并激活 NF- κ B 等转录因子,从而放大促炎细胞因子的产生[7]。这种代谢性炎症不仅影响脂肪组织,还会引发其他器官的炎症反应,导致慢性低度炎症循环。特别是,肥胖诱导的全身炎症与许多慢性疾病的发展密切相关,包括心血管疾病、糖尿病以及现在的良性前列腺增生[6]。

肥胖相关的全身性炎症的特征在于免疫细胞和代谢途径的复杂相互作用。巨噬细胞向脂肪组织的渗透和炎性细胞因子(如 IL-6 和 TNF- α)的分泌产生了影响全身的促炎环境[9]。在 BPH 的情况下,这些全身性炎症介质可以促进前列腺组织生长和增生。在患有代谢综合征的个体中,已经发现 C-反应蛋白(CRP)水平升高,这是全身性炎症的标志,并且与前列腺增生的进展有关[10]。这种炎症的系统性表明,BPH 可能至少部分是代谢失调的结果,其中源于脂肪组织的促炎信号尤为重要。

3. 全身性炎症对前列腺组织的影响

慢性全身性炎症通过促进有利于细胞增殖和组织重塑的环境而显著影响前列腺组织,最终导致 BPH 的发生。促炎细胞因子,如 TNF- α 和 IL-6,在患有代谢综合征和肥胖症的个体中升高,这是影响前列腺组织的关键介质[11]。这些细胞因子在前列腺内诱导一系列炎症事件,包括刺激免疫细胞(如巨噬细胞和 T 淋巴细胞)渗入组织[12]。这些免疫细胞的积累进一步增强了细胞因子的产生,形成了一个自我延续的炎症循环。这种持续的炎症环境,导致基质和上皮细胞增殖,推动 BPH 的发展[13]。前列腺对全身性炎症的反应涉及局部免疫激活和激素信号通路。慢性炎症破坏了正常前列腺组织的稳态,导致氧化应激和生长因子的释放,从而加剧组织增生[3]。系统性炎症影响前列腺的一个关键机制是使雄激素受体信号传导失调。炎症已被证明可以调节雄激素信号,潜在地导致激素抵抗形式的前列腺增生,使传统治疗变得不那么有效[5]。此外,炎症介质如 IL-17 和 IL-8 与促进前列腺平滑肌收缩和增生有关,会导致下尿路症状恶化[14]。全身性炎症不仅加剧了前列腺组织重塑,也导致了前列腺增生对常规治疗的耐药性。全身炎症标记物(如 CRP)水平较高的患者通常表现出更严重的症状和对治疗的不良反应[13]。这种耐药性部分是由于驱动前列腺组织生长的促炎信号通路的持续激活,导致用药效果不佳。全身和局部炎症之间的相互作用强调了针对炎症和激素调节的新治疗策略,以有效控制 BPH 进展[5] [14]。慢性全身性炎症对前列腺微环境有深远影响。首先,全身炎症标志物,如 CRP 和 IL-6,可能直接导致前列腺组织的慢性低度炎

症状状态[1]。这种炎症状态导致免疫细胞(包括巨噬细胞和 T 淋巴细胞)募集到前列腺组织,在那里它们分泌促炎细胞因子,如 $\text{TNF-}\alpha$ 和 $\text{IL-1}\beta$, 进而促进细胞增殖和纤维化。此外,全身炎症会诱导前列腺内的氧化应激,进一步破坏上皮细胞,并通过激活关键信号通路促进组织重塑[15]。炎症细胞和前列腺基质细胞之间的相互作用创造了一个促纤维化的微环境,支持腺体组织的生长和细胞外基质蛋白的积累,促进了 BPH 的发生。总的来说,全身炎症反应加剧了前列腺内失调的免疫反应,导致 BPH 的发生。

4. 前列腺增生的代谢综合征、肥胖和全身性炎症

代谢综合征和肥胖是导致 BPH 进展的全身性炎症过程的关键因素。代谢综合征是一系列与慢性低度炎症密切相关的疾病,包括胰岛素抵抗、腹部肥胖、血脂异常和高血压。这种炎症状态以 IL-6 和 $\text{TNF-}\alpha$ 等细胞因子水平升高为特征,被认为会加剧前列腺组织的生长[16]。肥胖,特别是内脏脂肪堆积,通过促进脂肪组织分泌促炎性脂肪因子和细胞因子,在引发全身炎症中起着至关重要的作用[17]。这种促炎环境被认为增加了 BPH 的风险和严重性,因为炎性细胞因子渗入前列腺并诱导细胞增殖和组织重塑。

代谢综合征、肥胖和前列腺增生之间的联系机制涉及代谢和炎症途径之间的复杂相互作用。高血糖症和胰岛素抵抗是代谢综合征的两个标志,已被证明通过增加胰岛素样生长因子(IGF)信号直接影响前列腺组织,从而促进前列腺中的细胞增殖[18]。此外,升高的胰岛素水平刺激交感神经系统,导致平滑肌张力增加和尿流减少,这两者都导致通常与 BPH 相关的下尿路症状(LUTS) [5]。代谢综合征中炎症通路的慢性激活,包括 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 信号通路,进一步加重前列腺炎症,使其成为 BPH 进展的关键因素。

代谢综合征和前列腺增生之间的关系,强调了抗炎治疗作为前列腺增生治疗的部分重要性。研究表明,患有代谢综合征的个体更有可能发展成对传统疗法有抗性的严重形式的前列腺增生[13]。针对与代谢综合征相关的潜在炎症过程,如通过生活方式改变或药物干预减少内脏脂肪,可能为减缓前列腺增生进展提供新的治疗方法[14]。这表明抗炎治疗在代谢综合征和 BPH 患者中的潜在作用,这可能有助于缓解症状和减缓疾病进展。

5. 前列腺相关炎症涉及的关键信号通路

良性前列腺增生的进展受到几个关键信号通路的严重影响,其中许多信号通路是由慢性炎症和全身代谢紊乱激活的。涉及的主要途径之一是 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 信号通路,它在调节免疫反应和炎症中起着重要作用。 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 等炎性细胞因子激活 $\text{NF-}\kappa\text{B}$, 导致促进前列腺细胞增殖和抑制凋亡的基因转录[19]。这一途径在前列腺的炎症微环境中至关重要,在前列腺炎症微环境中, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 的持续激活驱动组织增生,导致前列腺的病理性增大[20]。

另一个重要的途径是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,包括细胞外信号调节激酶(ERK1/2)和 p38MAPK。这些激酶参与将信号从表面受体传递到细胞核,导致细胞增殖和分化。在前列腺增生中,MAPK 信号被各种生长因子和细胞因子激活,促进前列腺内基质和上皮细胞增殖[21]。此外, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 和 MAPK 通路之间的串扰放大了炎症反应,进一步促进前列腺生长和纤维化[22]。

雄激素受体(AR)信号通路也在 BPH 发展中起着关键作用。雄激素,特别是二氢睾酮(DHT),与前列腺细胞中的 ARs 结合,刺激生长和增殖。然而,慢性炎症可以破坏 AR 信号,导致前列腺组织中雄激素反应的改变。炎症诱导的细胞因子如 $\text{TNF-}\alpha$ 已被证明抑制 AR 表达,导致激素抵抗型前列腺增生[23]。这种 AR 信号与持续炎症信号的失调可以解释为什么某些 BPH 病例对仅针对雄激素的传统疗法产生耐药性[19]。

6. 慢性全身性炎症和前列腺增生相关的临床证据

越来越多的临床证据支持系统性炎症与良性前列腺增生(BPH)的发展和进展之间的联系。炎症标记物

如 CRP 和白细胞计数与前列腺增生男性的前列腺体积增加和下尿路症状(LUTS)相关[24]。例如, Fujita 和他的同事发现, CRP 水平升高的男性表现出更明显的前列腺肥大, 并出现更严重的泌尿症状, 这表明全身性炎症有助于 BPH 的病理生理学。同样, 研究表明, 中性粒细胞计数, 全身性炎症的另一个标志, 与更大的前列腺体积和更严重的症状相关[25]。这些发现强调了慢性低度炎症作为 BPH 进展驱动力的潜在作用。

进一步的研究也探索了代谢综合征、全身性炎症和前列腺增生之间的关系。以慢性炎症为特征的代谢综合征的存在与前列腺增生患者更严重的 LUTS 有关[26]。CRP 水平升高是全身性炎症的常见标志, 已被证明与前列腺增生男性尿急、夜尿症和残余尿增加相关[27]。在廖等人 2011 的一项研究中, 尽管进行了治疗, 但患有持续尿急症状的男性的 CRP 水平明显较高, 这表明慢性全身炎症可能会降低缓解 LUTS 的药物干预的有效性[28]。这些研究共同强调了全身性炎症作为控制前列腺增生相关症状的潜在目标的重要性。

尽管前列腺增生的抗炎药物试验结果不一, 但炎症标记物升高和症状恶化之间的联系表明, 炎症在该疾病的临床表现中起着关键作用[29]。需要进行更深入的基础研究, 以更好地了解全身性炎症如何促进前列腺肥大和 LUTS, 这可能为更有针对性的治疗方法铺平道路。

7. 潜在的治疗意义

靶向全身炎症为管理良性前列腺增生提供了有希望的治疗方案。非甾体抗炎药(NSAIDs)已显示出通过减轻炎症反应来减轻 BPH 患者下尿路症状的功效; 研究表明, 非甾体抗炎药可以改善尿流和降低症状评分, 这突出了炎症在 LUTS 中的作用[30]。尽管有这些益处, 但在 BPH 中使用 NSAID 的长期安全性仍然不确定, 特别是考虑到潜在的心血管副作用。然而, 对于炎症是 BPH 进展的重要因素的患者, NSAIDs 代表了一种可行的症状管理选择[31]。

传统上用于控制高脂血症的他汀类药物在 BPH 治疗中也研究了其抗炎特性。研究表明, 他汀类药物, 特别是辛伐他汀和阿托伐他汀, 可以减少前列腺体积, 改善前列腺增生患者的泌尿症状, 特别是代谢综合征患者[32]。提出的机制包括减少促炎细胞因子, 如 IL-6 和 CRP, 以及它们抑制参与细胞增殖的关键信号通路的能力, 包括 IGF-1/PI3K/AKT 通路[33]。他汀类药物在降低胆固醇和发挥抗炎作用方面的双重作用使其成为患有并发代谢疾病的 BPH 患者的一个有吸引力的选择[34]。

针对特定炎症通路的新兴疗法, 如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 和 WNT/ β -连环蛋白信号通路, 也越来越受到关注。这些途径在前列腺的组织重塑和炎症中起着重要作用。最近的研究表明, 用辛伐他汀等药物调节这些途径可以诱导前列腺细胞凋亡, 减少纤维化, 并抑制上皮-间质转化, 从而减缓前列腺增生的进展[35]。随着对全身性炎症在 BPH 中的作用理解的加深, 可能会出现更多的靶向治疗, 为炎症驱动的前列腺肥大患者提供更好的结果。

8. 结论

这篇综述强调了慢性全身炎症在良性前列腺增生(BPH)发病机制中的重要作用。关键发现表明, 由代谢条件如肥胖和代谢综合征驱动的全身性炎症通过促进促炎细胞因子活性(包括 IL-6 和 TNF- α)而导致前列腺肥大。这些细胞因子激活关键的信号通路, 如 NF- κ B 和 MAPK, 导致前列腺细胞增殖和组织重塑增加。临床证据进一步支持 CRP 和白细胞计数等全身炎症标志物升高与前列腺体积增大和下尿路症状更严重(LUTS)之间的关联。

未来的研究应集中于开发和完善专门针对前列腺增生患者全身炎症的治疗策略。他汀类药物具有抗炎特性, 是一个很有前途的选择, 尤其是对于并发代谢综合征的患者。此外, 调节特定炎症途径(如 NF- κ B

和 PPAR- γ 途径)的疗法具有减缓疾病进展和减轻症状严重性的潜力。随着我们对全身性炎症在 BPH 中的作用理解的加深, 针对潜在炎症过程的新疗法可能提供更有效的治疗选择, 特别是对于那些炎症驱动的 BPH 患者。未来的临床试验应该旨在确定这些方法在减轻 BPH 对生活质量的长期有效性和安全性。

参考文献

- [1] Kim, E.H., Larson, J.A. and Andriole, G.L. (2016) Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Annual Review of Medicine*, **67**, 137-151. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-063014-123902>
- [2] Bostanci, Y., Kazzazi, A., Momtahan, S., Laze, J. and Djavan, B. (2013) Correlation between Benign Prostatic Hyperplasia and Inflammation. *Current Opinion in Urology*, **23**, 5-10. <https://doi.org/10.1097/mou.0b013e32835abd4a>
- [3] De Nunzio, C., Kramer, G., Marberger, M., Montironi, R., Nelson, W., Schröder, F., *et al.* (2011) The Controversial Relationship between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: The Role of Inflammation. *European Urology*, **60**, 106-117. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.055>
- [4] Gandaglia, G., Briganti, A., Gontero, P., Mondaini, N., Novara, G., Salonia, A., *et al.* (2013) The Role of Chronic Prostatic Inflammation in the Pathogenesis and Progression of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *BJU International*, **112**, 432-441. <https://doi.org/10.1111/bju.12118>
- [5] Fibbi, B., Penna, G., Morelli, A., Adorini, L. and Maggi, M. (2010) Chronic Inflammation in the Pathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia. *International Journal of Andrology*, **33**, 475-488. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.00972.x>
- [6] Bastard, J.P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M.J., Caron, M., Vidal, H., *et al.* (2006) Recent Advances in the Relationship between Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *European Cytokine Network*, **17**, 4-12.
- [7] Akhter, N., Wilson, A., Arefanian, H., Thomas, R., Kochumon, S., Al-Rashed, F., *et al.* (2023) Endoplasmic Reticulum Stress Promotes the Expression of TNF- α in THP-1 Cells by Mechanisms Involving ROS/CHOP/HIF-1 α and MAPK/NF- κ B Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 15186. <https://doi.org/10.3390/ijms242015186>
- [8] Khosravi, R., Ka, K., Huang, T., Khalili, S., Nguyen, B.H., Nicolau, B., *et al.* (2013) Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6: Potential Interorgan Inflammatory Mediators Contributing to Destructive Periodontal Disease in Obesity or Metabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation*, **2013**, Article ID: 728987. <https://doi.org/10.1155/2013/728987>
- [9] Sarhang Hasan Azeez, (2023) Influence of IL-10, IL-6 and TNF- α Gene Polymorphism on Obesity. *Cellular and Molecular Biology*, **69**, 277-282. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.15.46>
- [10] Khanna, D., Welch, B.S. and Rehman, A. (2024) Pathophysiology of Obesity. StatPearls.
- [11] Leisegang, K., Henkel, R. and Agarwal, A. (2019) Obesity and Metabolic Syndrome Associated with Systemic Inflammation and the Impact on the Male Reproductive System. *American Journal of Reproductive Immunology*, **82**, e13178. <https://doi.org/10.1111/aji.13178>
- [12] Bardan, R., Dumache, R., Dema, A., Cumpanas, A. and Bucuras, V. (2014) The Role of Prostatic Inflammation Biomarkers in the Diagnosis of Prostate Diseases. *Clinical Biochemistry*, **47**, 909-915. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.02.008>
- [13] Bechis, S.K., Otsetov, A.G., Ge, R. and Olumi, A.F. (2014) Personalized Medicine for the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Journal of Urology*, **192**, 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.01.114>
- [14] Inamura, S. and Terada, N. (2024) Chronic Inflammation in Benign Prostatic Hyperplasia: Pathophysiology and Treatment Options. *International Journal of Urology*, **31**, 968-974. <https://doi.org/10.1111/iju.15518>
- [15] Lee, S.W.H., Chan, E.M.C. and Lai, Y.K. (2017) The Global Burden of Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 7984. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06628-8>
- [16] Dobrek, Ł. and Thor, P.J. (2015) Benign Prostatic Hyperplasia—Progress in Pathophysiology and Management. *Polski merkuriusz lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, **39**, 263-270.
- [17] Chu, K.F., Rotker, K. and Ellsworth, P. (2013) The Impact of Obesity on Benign and Malignant Urologic Conditions. *Postgraduate Medicine*, **125**, 53-69. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.07.2679>
- [18] Breyer, B.N. and Sarma, A.V. (2014) Hyperglycemia and Insulin Resistance and the Risk of BPH/LUTS: An Update of Recent Literature. *Current Urology Reports*, **15**, Article No. 462. <https://doi.org/10.1007/s11934-014-0462-x>
- [19] Traish, A., Bolanos, J., Nair, S., Saad, F. and Morgentaler, A. (2018) Do Androgens Modulate the Pathophysiological Pathways of Inflammation? Appraising the Contemporary Evidence. *Journal of Clinical Medicine*, **7**, Article 549.

- <https://doi.org/10.3390/jcm7120549>
- [20] Blackwell, T.S. and Christman, J.W. (1996) Sepsis and Cytokines: Current Status. *British Journal of Anaesthesia*, **77**, 110-117. <https://doi.org/10.1093/bja/77.1.110>
 - [21] Molnar-Kimber, K., Yonno, L., Heaslip, R. and Weichman, B. (1993) Modulation of TNF α and IL-1 β from Endotoxin-Stimulated Monocytes by Selective PDE Isozyme Inhibitors. *Agents and Actions*, **39**, C77-C79. <https://doi.org/10.1007/bf01972726>
 - [22] Miłkowska, P., Popko, K., Demkow, U. and Wolańczyk, T. (2017) Pro-Inflammatory Cytokines in Psychiatric Disorders in Children and Adolescents: A Review. In: Pokorski, M., Ed., *Pulmonary Care and Clinical Medicine*, Springer International Publishing, 73-80. https://doi.org/10.1007/5584_2017_32
 - [23] Cutolo, M., Sulli, A., Capellino, S., Villaggio, B., Montagna, P., Pizzorni, C., et al. (2006) Anti-TNF and Sex Hormones. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1069**, 391-400. <https://doi.org/10.1196/annals.1351.037>
 - [24] Fujita, K., Hosomi, M., Nakagawa, M., Tanigawa, G., Imamura, R., Uemura, M., et al. (2013) White Blood Cell Count Is Positively Associated with Benign Prostatic Hyperplasia. *International Journal of Urology*, **21**, 308-312. <https://doi.org/10.1111/iju.12243>
 - [25] Freedland, S.J. and Aronson, W.J. (2009) Invited Commentary: Lower Urinary Tract Symptoms and Inflammation--Weighing the Evidence. *American Journal of Epidemiology*, **169**, 1291-1293. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp084>
 - [26] Kasturi, S., Russell, S. and McVary, K.T. (2006) Metabolic Syndrome and Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Current Urology Reports*, **7**, 288-292. <https://doi.org/10.1007/s11934-996-0008-y>
 - [27] Hung, S., Chung, S. and Kuo, H. (2014) Increased Serum C-Reactive Protein Level Is Associated with Increased Storage Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Benign Prostatic Hyperplasia. *PLOS ONE*, **9**, e85588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085588>
 - [28] Liao, C., Chung, S. and Kuo, H. (2011) Serum C-Reactive Protein Levels Are Associated with Residual Urgency Symptoms in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia after Medical Treatment. *Urology*, **78**, 1373-1378. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.04.076>
 - [29] Schenk, J.M., Kristal, A.R., Neuhauser, M.L., Tangen, C.M., White, E., Lin, D.W., et al. (2010) Biomarkers of Systemic Inflammation and Risk of Incident, Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *American Journal of Epidemiology*, **171**, 571-582. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp406>
 - [30] Kahokehr, A., Vather, R., Nixon, A. and Hill, A.G. (2013) Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Lower Urinary Tract Symptoms in Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *BJU International*, **111**, 304-311. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2012.11559.x>
 - [31] Nygård, L.H., Talala, K., Taari, K., Tammela, T.L.J., Auvinen, A. and Murtola, T.J. (2022) Antidiabetic Drugs, Glycemic Control and Risk of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Prostate*, **83**, 246-258. <https://doi.org/10.1002/pros.24456>
 - [32] Zhang, X., Zeng, X., Dong, L., Zhao, X. and Qu, X. (2015) The Effects of Statins on Benign Prostatic Hyperplasia in Elderly Patients with Metabolic Syndrome. *World Journal of Urology*, **33**, 2071-2077. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1550-3>
 - [33] El-Shafei, N.H., Zaaan, M.A., Kandil, E.A. and Sayed, R.H. (2023) Simvastatin Ameliorates Testosterone-Induced Prostatic Hyperplasia in Rats via Modulating IGF-1/PI3K/AKT/FOXO Signaling. *European Journal of Pharmacology*, **950**, Article ID: 175762. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175762>
 - [34] Cakir, S.S., Ozcan, L., Polat, E.C., Besiroglu, H., Kocaaslan, R., Ötuncemur, A., et al. (2018) Statins Are Effective in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia with Metabolic Syndrome. *The Aging Male*, **23**, 538-543. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1541979>
 - [35] Wang, Z., Yang, S., Li, Y., Zhou, Y., Liu, D., Liu, J., et al. (2023) Simvastatin Improves Benign Prostatic Hyperplasia: Role of Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor- γ and Classic Wnt/ β -Catenin Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4911. <https://doi.org/10.3390/ijms24054911>