

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. Παχυσαρκία και υπερτροφία του προστάτη

¹Λαρδός Μ., ¹Κωστάκος Ε., ²Κουτσοβασίλης Α., ²Πρωτοψάλτης Ι., ¹Σταματίου Κ., ¹Μιχαήλ Ε.
¹Ουρολογική Κλινική, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π., ²Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η κλινική παρατήρηση μεγαλύτερων προστατικών αδένων σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ενέπνευσε την διατύπωση της υπόθεσης μιας πιθανής σχέσης μεταξύ του μεταβολικών συνδρόμου και της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Στην πραγματικότητα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερσουλιναιμία, η αθηροσκλήρωση, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία -που είναι συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου- είναι εξίσου κοινές καταστάσεις με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη ιδιαίτερα μάλιστα στα ηλικιωμένα άτομα, ωστόσο μοιράζονται ορισμένα παθογενετικά γνωρίσματα. Ο σκοπός του παρόντος μελετήματος είναι να συνοψίσει τις σχετικές αναφορές και να εξετάσει εάν υπάρχει ή όχι ένας συσχετισμός μεταξύ αυτών των καταστάσεων.

Μέθοδοι: Προσδιορίσαμε τις μελέτες που δημοσιεύθηκαν από το 1990 και μετά ερευνώντας την βάση δεδομένων Medline/Pubmed. Οι αρχικοί όροι αναζήτησης ήταν καλοήθης υπερπλασία του προστάτη, επιδημιολογία, παράγοντας κινδύνου, και συνδυάστηκαν με τους όρους μεταβολικές ασθένειες, σακχαρώδης διαβήτης, η υπερσουλιναιμία, η αθηροσκλήρωση, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία. Οι αναφορές στις επιλεγμένες δημοσιεύσεις ελέγχθηκαν για την περίπτωση σχετικών άρθρων που δεν περιλήφθηκαν στην αρχική αναζήτηση.

Αποτελέσματα: Οι συνιστώσες παθήσεις του μεταβολικού συνδρόμου είναι κοινοί όροι και συνυπάρχουν συχνά με ΒΡΗ. Υπάρχουν διάφορες μελέτες (παρατήρησης, επιδημιολογικές και πειραματικές) που εξετάζουν την σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Μερικές από αυτές εξετάζουν το μεταβολικό σύνδρομο ως μια οντότητα ενώ άλλες ερευνούν κάθε συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου σε μεμονωμένη βάση.

Συμπέρασμα: Τα στοιχεία που προκύπτουν από τις έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες υποστηρίζουν την ότι η σχέση μεταξύ καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και των μεταβολικών ασθενειών μέσω μιας κοινής παθογενετικής οδού είναι δυνατή. Ορισμένα τμήματα της ίσως έχουν ήδη αποδειχθεί πειραματικά, ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός που παρεμβαίνει στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου και στην ανάπτυξη της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη παραμένει ασαφής.

Λέξεις ευρητηριασμού: Καλοήθης υπερπλασία προστάτη, μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδης διαβήτης, υπερσουλιναιμία, αθηροσκλήρωση, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) είναι ο κοινότερος καλοήθης όγκος στα άρρενα άτομα, και η επίπτωση της είναι σχετική με την ηλικία. Προκαλείται από μια αύξηση στα επιθηλιακά και τα στρωματικά προστατικά κύτταρα. Η αιτιολογία της ΚΥΠ είναι ακόμα κατά ένα μεγάλο μέρος αδιευκρίνιστη¹, αλλά θεωρείται πιθανό να οφείλεται στην αλληλεπίδραση τοπικών και εξωτερικών (νευρικών, ενδοκρινών, ανοσολογικών και αγγειακών) παραγόντων². Η κλινική παρατήρηση μεγαλύτερων προστατικών αδένων σε άτομα με μεταβολικά νοσήματα όπως σακχαρώδης διαβήτης, υπερσουλιναιμία, αθηροσκλήρωση, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία ενέπνευσε την διατύπωση της υπόθεσης μιας πιθανής σχέσης μεταξύ της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και αυτών των μεταβολικών διαταραχών. Αυτές, περιγράφηκαν ως μια οντότητα το 1988 από τον Reaven υπό τον όρο μεταβολικό σύνδρομο³. Η αρχική μεταβολική ανωμαλία που προδιαθέτει στην ανάπτυξη των προαναφερθεισών μεταβολικών διαταραχών, αφορά στον ελαττωματικό μεταβολισμό της γλυκόζης, οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και σε δευτεροπαθή υπερσουλιναιμία και οφείλεται πιθανώς σε έλλειψη υποδοχών ινσουλίνης στο μυϊκό, λιπώδη ιστό καθώς και στο ήπαρ⁴. Υπάρχουν διάφορες μελέτες (παρατήρησης, επιδημιολογικές και πειραματικές) που εξετάζουν την σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Μερικές από αυτές επιβεβαιώνουν την σχέση μεταξύ των δύο παθήσεων και προτείνουν πιθανές κοινές παθοφυσιολογικές οδούς.

Παχυσαρκία, άλλοι ανθρωπομετρικοί παράγοντες και ΒΡΗ

Μεταξύ άλλων προτεινόμενων παραγόντων που εμπλέ-

κονται στην ανάπτυξη της ΚΥΠ, το περισσότερο ενδιαφέρον έχει στραφεί στις στεροειδείς ορμόνες και ειδικότερα στην τεστοστερόνη, τα οιστρογόνα και τους μεταβολίτες τους. Μολονότι, η παρουσία τεστοστερόνης αποτελεί προϋπόθεση για την ανάπτυξη της ΚΥΠ, μέχρι τώρα, λίγα στοιχεία έχουν οριστικά συνδέσει την ανάπτυξη της ΚΥΠ με οποιαδήποτε παρέκκλιση στις στεροειδείς ορμόνες και ο συσχετισμός μεταξύ της παχυσαρκίας και του κινδύνου ανάπτυξης ΚΥΠ μέσω των μεταβολών των επιπέδων των στεροειδών ορμονών παραμένει ένα αμφισβητούμενο ζήτημα⁵.

Όμοιος, η κλινική μελέτη των Daniell και συνεργατών που εξέτασε την σχέση και σωματικών χαρακτηριστικών ασθενών, συμπεραίνει ότι μεταξύ των ασθενών με ΚΥΠ οι παχύσαρκοι έχουν τα μεγαλύτερα σε όγκο αδενώματα⁶. Τρεις διαχρονικές μελέτες, εντούτοις, δεν επιβεβαιώνουν τα παραπάνω ευρήματα. Οι μεν Seitter και Barrett-Connor δεν παρατήρησαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ βαθμού παχυσαρκίας και όγκου αδενώματος⁷, ενώ, οι ομάδες των Glynn και Sidney βρήκαν ότι η χειρουργική επέμβαση για ΚΥΠ εκτελείται λιγότερο συχνά μεταξύ των υπέρβαρων ατόμων. Επιπλέον, τα παχύσαρκα άτομα στην στατιστική ανάλυση και των δύο εργασιών εμφανίζουν ελαφρώς μειωμένο κινδύνους για να υποβληθούν σε επέμβαση προστάτη⁸. Αντίθετα, οι Matsuda και συνεργάτες, πρόσφατα, βρήκαν θετική συσχέτιση του όγκου παθολογοανατομικού παρασκευάσματος διουρηθρικής προστατεκτομής με το δείκτη μάζας σώματος⁸. Η αντίφαση θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η ανάγκη χειρουργικής επέμβασης δεν σχετίζεται απαραίτητα με την έκταση της ΚΥΠ, ενώ και ο όγκος του παθολογοανατομικού παρασκευάσματος διουρηθρικής προστατεκτομής παρέχει φτωχή εκτίμηση του συνολικού όγκου του προστάτη⁹. Οι μελέτες που η διαβάθμιση της ΚΥΠ βασίζεται στα συμπτώματα

και την δακτυλική εξέταση παρουσίασαν επίσης αμφισβητούμενα αποτελέσματα. Δύο μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες συσχέτισης συνιστωσών της ΚΥΠ (συμπτώματα προστατιμίου και της ανάγκη χειρουργικής επέμβασης) με τον δείκτη μάζας σώματος και το βάρος δεν βρήκαν καμία συσχέτιση¹⁰. Αντίθετα ο Giouannucci και συνεργάτες συσχέτισαν γραμμικά τη δριμύτητα των συμπτωμάτων και την ανάγκη χειρουργική επέμβαση με έναν ενιαίο κλινικός δείκτης της παχυσαρκίας¹¹. Η πλέον πρόσφατη μελέτη του Safarinejad επίσης συσχετίζει τον δείκτη μάζας σώματος με την ΚΥΠ¹². Πάλι, πρέπει να παρατηρηθεί ότι η δακτυλική εξέταση δεν παρέχει ακρίβεια στην εκτίμηση του μεγέθους του προστάτη ενώ, η ένταση των ενοχλημάτων όπως περιγράφεται στα ερωτηματολόγια δεν αντιστοιχεί στην σοβαρότητά τους. Επιπλέον όπου η διαβήση της ΚΥΠ βασίζεται στα συμπτώματα, υπάρχουν λάθη στην ταξινόμηση της ΚΥΠ επειδή δεν αναπτύσσονται όλα τα άτομα με ΚΥΠ ενοχλήματα και αντίστροφα. Δεδομένου ότι οι τεχνικές απεικόνισης μετρούν τον προστατικό όγκο με τη μεγάλη ακρίβεια, οι μελέτες συσχέτισης σωματομετρικών παραγόντων και ΚΥΠ που βασίζονται στην απεικονιστική εκτίμηση του μεγέθους του προστάτη θεωρούνται πιο αξιόπιστες. Εντούτοις καμία από τις υπάρχουσες μελέτες δεν προσφέρει σταθερές αποδείξεις μιας τέτοιας συσχέτισης. Ο Hammarsten και οι συνεργάτες συσχέτισαν τον όγκο του προστάτη αδένου -όπως αυτός μετρήθηκε με υπέρηχο- με τις παθήσεις του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό με ή χωρίς εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου και βρήκαν τη σχέση παχυσαρκίας και ΚΥΠ ισχυρά θετική¹³. Το ίδιο εργαστήριο συσχέτισε ανθρωπολογικά, εργαστηριακά και κλινικά στοιχεία με τον όγκο του προστάτη αδένου σε ένα δείγμα διακόσιων πενήντα ασθενών με ενοχλήματα και βρήκε έναν θετικό συσχετισμό μεταξύ του ετήσιου ποσοστού αύξησης της ΚΥΠ με τον δείκτη μάζας σώματος και τεσσάρων άλλων εκφράσεων της παχυσαρκίας. Ομοίως, οι Ozden και λοιποί που μετρήσαν το συνολικό προστατικό όγκο και τον όγκο της μεταβατικού ζώνης με διορθικό υπέρηχο σε ένα μικρότερο δείγμα ασθενών κατέδειξαν μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης του προστάτη αδένου στην υποομάδα των παχύσαρκων ασθενών με ΚΥΠ¹⁴. Ο Parsons και οι συνάδελφοι αξιολόγησαν στοιχεία από 422 άτομα που είχαν υποβληθεί σε μαγνητική απεικόνιση του προστάτη αλλά δεν βρήκαν οποιαδήποτε σχέση¹⁵ ενώ ο Soygur και οι συνάδελφοι σε ένα μικρό δείγμα ατόμων με αποφρακτική ούρηση βρήκαν τα μεγαλύτερα αδενώματα στα άτομα που βαρύτερα κατά 40% τουλάχιστον πέρα από το συνιστώμενο βάρος αλλά δεν παρατήρησαν διαφορά στην ένταση των συμπτωμάτων¹⁶. Οι Burke και λοιποί διερεύνησαν την σχέση διάφορων ανθρωπομετρικών παραμέτρων με την παρουσία και την πρόοδο συστατικών της ΚΥΠ όπως ένταση συμπτωμάτων, υπόλειμμα ούρων, μέγεθος προστάτη, μέγιστο ποσοστό ροής και ιστορικό οξείας απόφραξης με τον προστατικό όγκο. Σύμφωνα με τα συμπεράσματά τους ούτε το βάρος ούτε τα άλλα ανθρωπομετρικά μέτρα δεν συνδέονται σημαντικά με την παρουσία ή την πρόοδο της ΚΥΠ¹⁷. Είναι ενδιαφέρον ότι δύο προοπτικές μελέτες διαπίστωσαν ο μεγαλύτερος δείκτης μάζας σώματος συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΥΠ. Ο Zucchetto και οι συνάδελφοί του συνέκριναν το αναφερόμενο ύψος, βάρος, και τη μετρημένη περιφέρεια μέσης και ισχίων ατόμων με ιστολογικά επιβεβαιωμένη ΚΥΠ και επίσης συσχέτισαν αντίστροφα το υπερβολικό βάρος με τον κίνδυνο ανάπτυξης και πρόοδου της ΚΥΠ¹⁸. Τα παχύσαρκα άτομα έχουν μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης ορού, ενώ παράγουν περισσότερη οιστραδιόλη από τα μη-παχύσαρκα άτομα μέσω του μετασχηματισμού της επινεφριδιακής ανδροστενεδιόνης στο λιπαρό ιστό. Αντίθετα, λόγω του μειωμένου λιπαρού ιστού, τα λιπόσαρκα

άτομα έχουν τα πιο υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης¹⁹. Με βάση τα παραπάνω, ο κίνδυνος ανάπτυξης της ΚΥΠ είναι βιολογικά εύλογος και για τους παχύσαρκους και για τους αδύνατους ανθρώπους με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η ερμηνεία και οι συσχετισμοί των επιδημιολογικών μελετών²⁰. Επιπλέον, λόγω της σχετικής με την ηλικία μείωσης στο ανάστημα και της αλλαγής στην πυκνότητα κοκάλων, ο δείκτης μάζας σώματος είναι μάλλον ανακριβής και οποιαδήποτε αναφορά βασισμένη στον δείκτη μάζας σώματος στους ηλικιωμένους μπορεί να είναι αμφισβητήσιμη. Πρέπει επίσης να παρατηρηθεί ότι ο δείκτης μάζας σώματος δεν αντανακλά πάντα την επίδραση της παχυσαρκίας. Χαρακτηριστικά ο Gurta και λοιποί κατέδειξαν ότι το ύψος είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ΚΥΠ ενώ το βάρος, η μέση και η περιφέρεια ισχίων δεν είναι⁹. Στην μελέτη των Giouannucci και συνεργατών, η περιφέρεια μέσης σχετίστηκε γραμμικά και τη δριμύτητα των συμπτωμάτων και την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης¹⁴, ενώ ο Zhuang και λοιποί βρήκαν επίσης θετική συσχέτιση μεταξύ του ύψους και του όγκου του προστάτη²⁴. Εντούτοις, δύο άλλες διασταυρούμενες μελέτες δεν βρήκαν οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ του ύψους και του όγκου του προστάτη^{21,25}.

Παρά το σχετικά μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων που περιλαμβάνεται στις ανωτέρω μελέτες, τρεις από τις τέσσερις αυτές μελέτες έχουν σοβαρούς περιορισμούς: στη μελέτη των Gurta και συναδέλφων οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν με βάση την παρουσία συμπτωμάτων χωρίς ιστολογική επιβεβαίωση της ΚΥΠ, στη μελέτη των Morrison και συναδέλφων ταξινομήθηκαν ως έχοντες ΚΥΠ αναλόγως της ανάγκης χειρουργείου ενώ στη μελέτη των Zucchetto και συναδέλφων, τα αποτελέσματα υπολογίστηκαν με βάση το ύψος και βάρος όπως αυτό αναφέρθηκε από τους ίδιους τους ασθενείς. Η μελέτη των Zhuang και συναδέλφων θεωρήθηκε αξιόπιστος δεδομένου ότι η ΚΥΠ αξιολογήθηκε βάσει του προστατικού όγκου όπως μετρήθηκε στο υπερηχογράφημα. Είναι προφανές εντούτοις, ότι τα υψηλόσωμα άτομα έχουν αναλογικά μεγαλύτερους προστάτες ανεξάρτητα από την παρουσία της ΚΥΠ και επομένως είναι εύλογο τα άτομα αυτά να έχουν μια μεγαλύτερη απόλυτη ετήσια αύξηση στον συνολικό όγκο του προστάτη τους²⁵. Κατά τρόπο ενδιαφέροντα, στη μελέτη των Lee και συνεργατών ο συνολικός όγκος του προστάτη βρέθηκε με μεγαλύτερος στους παχύσαρκους απ' ό,τι στους φυσιολογικού βάρους ασθενείς αλλά αφότου αποκλείστηκαν οι παχύσαρκοι ασθενείς με μεταβολικές ασθένειες²⁶. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι μάλλον οι γενετικοί παρά οι μεταβολικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της ΚΥΠ και παράλληλα εξηγούν τη θετική σχέση μεταξύ του ύψους και ΚΥΠ. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται περαιτέρω από την μελέτη που καταδεικνύει ότι η ταχέως αναπτυσσόμενη ΚΥΠ είναι παράγοντας κινδύνου για την παχυσαρκία καθώς επίσης και από την υψηλότερη συχνότητα ΒΡΗ στις δυτικές κοινωνίες απ' ό,τι στις ασιατικές χώρες^{27,28}. Δυστυχώς, οι μελέτες που προσπαθούν να καταδείξουν την γενετική βάση ως κύριο αίτιο για την ανάπτυξη ΚΥΠ αντιμετωπίζουν σημαντικές δυσκολίες. Το κυριότερο μειονέκτημα βρίσκεται στο γεγονός ότι η άμεση μέτρηση έκθεσης που είναι γενετική προδιάθεση είναι αδύνατη ελλείψει ενός συγκεκριμένου γονιδίου προς μελέτη. Αυτήν την περίοδο, Tsuchiya και λοιποί συνδέσαν τον αυξανόμενο κίνδυνο καλοήθους υπερπλασίας με CA πολυμορφισμό του γονιδίου του προσομοιάζοντα με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα²⁹. Δεδομένου ότι οι συγκεκριμένες αιτίες έναρξης και της πρόοδου της καλοήθους υπερπλασίας δεν είναι ακόμα γνωστές, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιώσουν το ανωτέρω εύρημα, να το συνδέσουν με τα ήδη γνωστά και να εξηγήσουν τους παθογενετικούς μηχανισμούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nandeesh H. Benign prostatic hyperplasia: dietary and metabolic risk factors. *Int Urol Nephrol*. 2008 Feb 2 [Epub ahead of print]
2. Partin AW et al. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1991;145:405-409
3. Reavan GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
4. DeFronzo R, Ferrarini E. Insulin resistance. A multi-faceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and arteriosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care* 1991;14:173-194
5. Gupta A, Gupta S, Pavuk M, Roehrborn CG. Anthropometric and metabolic factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of Air Force veterans. *Urology*. 2006;68:1198-205
6. Daniell HW. Larger prostatic adenomas in obese men with no associated increase in obstructive uropathy. *J Urol* 1993; 149:315-317
7. Seitter WR, Barrett-Connor E. Cigarette smoking, obesity and benign prostate hypertrophy a prospective, population based study. *Am J Epidemiol* 1992;135:500-503
8. Sidney S, Quesenberry C Jr, Sadler MC, Lydick EG, Guess HA, Cattolica EV. Risk factors for surgically treated benign prostatic hyperplasia in a prepaid health care plan. *Urology* 1991;38:13-19
9. Glynn RJ, Campion EW, Bouchart GR, Silbert JE. The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the normative aging study. *Am J Epidemiol* 1985;121:78-90
10. Matsuda T, Abe H, Suda K. Relation between benign prostatic hyperplasia and obesity and estrogen. *Rinsho Byori*. 2004;52:291-4
11. Arrighi HM, Guess HA, Metter EJ, Fozard JL. Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy. *Prostate* 1990;16:253-261
12. Mohr B, Barry MJ, Collins MM, McKinlay JB. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol* 2001;54:935-944
13. Haidinger G, Temml C, Schatzl G, Brössner C, Roehlich M, Schmidbauer CP, Madersbacher S. Risk factors for lower urinary tract symptoms in elderly men. For the Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. *Eur Urol*. 2000 Apr;37(4):413-20
14. Giovannucci E, Rimm EB, Chute CG. Obesity and benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 1994;140: 989-1002
15. Safarinejad MR. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in a population-based study in Iranian men 40 years old or older. *Int Urol Nephrol*. 2008 Feb 2 [Epub ahead of print]
16. Högstedt B, Holthuis N, Mellström D. Components of the metabolic syndrome—risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1;157-162
17. Özden C, Özdal OL, Urgancıoğlu G, Koyuncu H, Gokkaya S, Memis A. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2007;51:199-203
18. Parsons JK, Bergstrom J, Barrett-Connor E. Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men. *BJU Int*. 2008;101:313-8
19. Soygür T, Küpeli B, Aydos K, Küpeli S, Arikan N, Müftüoğlu YZ. Effect of obesity on prostatic hyperplasia: its relation to sex steroid levels. *Int Urol Nephrol*. 1996;28(1):55-9.
20. Burke JP, Rhodes T, Jacobson DJ, McGree ME, Roberts RO, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Association of anthropometric measures with the presence and progression of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2006;164:41-46
21. Zucchetto A, Tavani A, Dal Maso L, Gallus S, Negri E, Talamini R, Franceschi S, Montella M, La Vecchia C. History of weight and obesity through life and risk of benign prostatic hyperplasia. *Int J Obes*. 2005;29:798-803
22. Eldrup E, Lindholm J, Winkel P. Plasma sex hormones and ischemic heart disease. *Clin Biochem* 1987;20;105-112
23. Boyle P. Epidemiology and natural history in: Benign prostate hyperplasia, Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, Mc Connell J. Editors, Health Publication, Plymouth 2001
24. Zhuang TN, Ly LP, Cumming RG, Handelsman DJ. Growth and development during early manhood as determinants of prostate size in later life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6055-63
25. Morrison AS: Risk factors for surgery for prostatic hypertrophy. *Am J Epidemiol* 1992;135:974-980
26. Lee S, Min HG, Choi SH, Kim YJ, Oh SW, Kim YJ, Park Y, Kim SS. Central obesity as a risk factor for prostatic hyperplasia. *Obesity* 2006;14:172-9
27. Guess HA. Benign prostatic hyperplasia: antecedents and natural history. *Epidemiol Rev*. 1992;14:131-53
28. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the health professionals follow-up study. *J Urol* 2000;163:490-5
29. Tsuchiya N, Wang L, Horikawa Y, Inoue T, Kakinuma H, Matsuura S, Sato K, Ogawa O, Kato T, Habuchi T. CA repeat polymorphism in the insulin-like growth factor-I gene is associated with increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Oncol*. 2005;26:225-31.