

# Benign Prostat Hiperplazisi/alt üriner sistem semptomları etiyojisinde metabolik sendrom

## Metabolic syndrome in the etiology of benign prostatic hyperplasia/ lower urinary tract symptoms

Dr. Polat Türker, Dr. Cenk M. Yazıcı

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

### ÖZET

Metabolik sendrom tüm dünyada ve toplumumuzda hızla artan bir sağlık sorunu olarak yaşam süresini ve kalitesini olumsuz etkilemektedir. Metabolik sendrom; santral obesite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin rezistansı ve buna bağlı gelişen hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı gibi birbiri ile ilişkili birkaç metabolik anormalliği bir arada barındırır da, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi patofizyolojisinin temel unsurlarını oluşturmaktadır. Yakın zamanda metabolik sendromun benign prostat hiperplazisi ve alt üriner sistem semptomları ile ilişkisi laboratuvar ve klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu ilişkideki başlıca faktörler; insülin benzeri büyüme faktörü aktivitesi, sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi ve düz kas tonusunda artış, nitrik oksit ve nitrik oksit sentaz aktivitesi, Rho kinaz aktivitesi olarak sıralanabilir. Bu derlemenin amacı bu konuyla ilgili mevcut önemli çalışmalarını patofizyolojiyi özetleyerek sunmaktır.

**Anahtar kelimeler:** Metabolik sendrom, benign prostat hiperplazisi, alt üriner sistem semptomları

İletişim (✉): pturker@nku.edu.tr

### ABSTRACT

Metabolic syndrome is a growing health burden in the world and Turkish population, affecting the length and the quality of life. Although it involves some interrelated metabolic abnormalities like central obesity, dyslipidemia, hypertension, insulin resistance and following hyperinsulinemia and glucose intolerance; insulin resistance and hyperinsulinemia are the basic components of its patho-physiology. Recently the relationship between the metabolic syndrome, benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms has been announced with research and clinical studies. The main factors in this relationship can be summarized as; insulin like growth factor activity, sympathetic nervous system activity and increase in smooth muscle tone, nitric oxide and nitric oxide synthase activity and Rho kinase activity. The aim of this paper is to summarise the important articles about this topic explaining the patho-physiology.

**Key words:** Metabolic syndrome, benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms

### Metabolik sendrom nedir?

Metabolik sendrom (MetS); santral obesite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin rezistansı ve buna bağlı gelişen hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı olmak üzere birbiri ile ilişkili birkaç metabolik anormalliğin bir arada olması olarak tanımlanmaktadır (1). MetS, koroner arter hastalığı, kardiyovasküler aterosklerotik hastalıklar ve tip 2 diabetes mellitus ile direkt ilişkili bulunmuştur (2). Yakın zamanda yapılan epidemiyolojik, histopatolojik, moleküler ve klinik çalışmalardan elde edilen bulgular bu hastalığın benign prostat hiperplazisi (BPH) ve alt üriner sistem semptomları (AUSS) ile olan ilişkisini ortaya koymaktadır (3-5). Buna ek olarak MetS'un, prostat kanseri, erkeklerde hipogonadizm, böbrek taşları, aşırı aktif mesane ve erektil disfonksiyon gibi diğer ürolojik problemlerle de ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.

Metabolik sendrom çeşitli sağlık örgütleri tarafından farklı kriterlerle tanımlanmıştır(6). "National Cholesterol Education Program the Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III)" tanımlaması (7) günümüzde en çok kullanılan tanımlamadır çünkü MetS etiyojisindeki temel kavramları içermekte ve günlük pratiğimizde kullandığımız klinik parametrelere dayanmaktadır (Tablo 1) (8).

**Tablo 1.** Metabolik sendrom, National Cholesterol Education Program the Adult Treatment Panel III tanımlaması (2005 revizyonu)(7)

#### Kriterler\*

1. Abdominal obesite (erkek, bel çevresi >102cm)
2. Hipertrigliseridemi (>1.69 mmol/l; >150 mg/dl) veya tedavi alıyor olmak
3. Düşük HDL kolestrol (erkek, <1.04 mmol/l; <40 mg/dl) veya tedavi alıyor olmak
4. Yüksek tansiyon (>130/85 mmHg) veya tedavi alıyor olmak
5. Yüksek açlık kan şekeri (>6.1 mmol/l; >110 mg/dl) veya tedavi alıyor olmak

\*: Metabolik sendrom tanısı için 3 veya daha fazla kritere sahip olmak gerekmektedir

*“Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) hipertansiyon çalışma grubu tarafından planlanan ve 18 ilden 7148 kişinin tarandığı çalışmada MetS sıklığı genel olarak %34.9, erkeklerde %25.2, kadınlarda %40.1 (p< 0.001) olarak tespit edilmiştir.”*

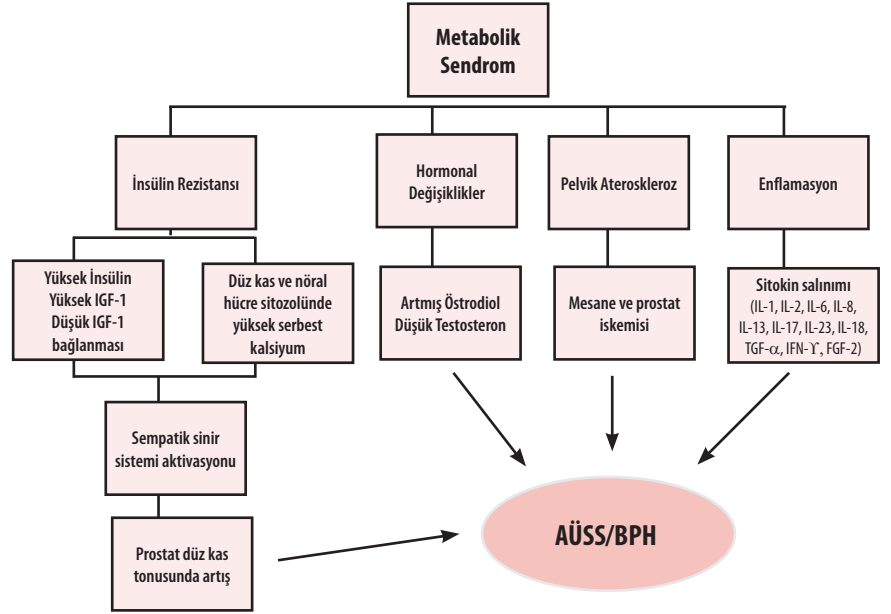
### Toplumdaki görülme sıklığı nedir?

MetS'un prevalansı farklı tanımlanmalarda kullanılan kriterlere ve ek olarak o toplumun yaş, cinsiyet, ırk ve etnik kökenine de dayanmaktadır. Prevalans 20 yaş ile 50 yaş arasında giderek artmakta daha sonra bir plato seviyesinde seyretmektedir. Bu seviyede Amerika'daki nüfusun %40'ından fazlasını, Avrupa'da ise yaklaşık %30'unu etkilemektedir(9,10). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) hipertansiyon çalışma grubu tarafından planlanan ve 18 ilden 7148 kişinin tarandığı çalışmada MetS sıklığı genel olarak %34.9, erkeklerde %25.2, kadınlarda %40.1 (p< 0.001) olarak tespit edilmiştir(11).

### Metabolik sendromda patofizyoloji

İnsülin rezistansı ve obezite MetS patofizyolojisinin temel unsurları olsa da bunun

*“Santral obezite MetS oluşumunda başlangıçtaki basamaklardan sayılmaktadır. Viseral yağ dokusu adipositokin adı verilen bir takım biyoaktif maddeler salgılamaktadır. Adipositokinler insülin rezistansını başlatan, enflamasyon öncüsü ve yeni damar oluşumu uyarıcısı olarak kabul edilmektedir.”*



**Şekil 1:** Alt ürener sistem semptomları, benign prostat hiperplazisi ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi gösteren potansiyel biyolojik mekanizmalar (Kaynak 5'ten uyarlanmıştır)

**IGF-1=** insülin benzeri büyüme faktörü **1**; **IL=** interlökin, **TGF-b =** transforming büyüme faktörü-b; **IFN-g =** interferon-g; **FGF-2 =** fibroblast büyüme faktörü  
**2;AÜSS=**Alt ürener sistem semptomları; **BPH=** Benign prostat hiperplazisi

yanında kronik strese bağlı hipotalamo-pituitar adrenal aksdaki ve otonom sinir sistemindeki bozukluklar, dislipidemi, renin-angiotensin-aldosteron sistem aktivitesi, intrinsik doku glukokortikoid aktivitesi ve hücresel oksidatif stres de muhtemel etkenlerdir (12). Santral obezite MetS oluşumunda başlangıçtaki basamaklardan sayılmaktadır. Viseral yağ dokusu adipositokin adı verilen bir takım biyoaktif maddeler salgılamaktadır. Adipositokinler insülin rezistansını başlatan, enflamasyon öncüsü ve yeni damar oluşumu uyarıcısı olarak kabul edilmektedir(10).

### BPH etiolojisinde metabolik sendrom

Bu alandaki çalışmalar obez ve diyabetik erkeklerde prostat boyutlarının, bu özellikleri taşımayanlara oranla daha büyük olduğunun fark edilmesi ile başlamıştır(9). Obezite ve tip2 diyabet, MetS'un birer komponenti olduğu için MetS ve BPH'nin ilişkili olabileceği hipotezi oluşmuştur. Metabolik sendromun prostat büyümesine ve AÜSS'na yol açması ardındaki hipotezin temelinde; diet ve düşük fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı, bunun takiben oluşan insülin rezistansı ve sekonder yükselen kan insülin seviyesi yatmaktadır (13,14) (Şekil 1). Bu sonucunda oluşan muhtemel etkiler şöyle sıralanabilir:

#### 1. Yüksek açlık insülin seviyesi ve IGF'ye bağlı prostat boyut artışı

İnsülin prostat epitel hücreleri için iyi bilinen bir mitojen ve büyüme faktörüdür ve MetS ve prostat büyümesi arasındaki ilişkiyi açıkladığı öne sürülmüştür (15,16). Hammersten ve ark. açlık insülin seviyesinin BPH oluşması için bağımsız bir faktör olduğunu bildirmişlerdir (17,18). Açlık plazma insülin seviyeleri <7 U/ml olan olgularda yıllık BPH büyüme hızı 0,84 ml bulunurken plazma insülin seviyeleri >13 mU/ml olanlarda yılda 1.49 ml olarak tespit edilmiştir (p=0,015). Yazarlar insülinin BPH oluşmasında rol aldığını öne sürmüşlerdir(17). Benzer şekilde Nandeesh ve ark. açlık insülin seviyesinin artmış prostat hacmi için bağımsız bir faktör olduğunu göstermişlerdir(19).

İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ile yapısal benzerlik göstermekte ve onun reseptörlerine bağlanarak prostat hücre büyümesi ve proliferasyonuna karmaşık bir mekanizma ile yol açabilmektedir. Ayrıca insülin, IGF-1 bağlayıcı proteine bağlanarak biyoaktif IGF-1 seviyesi artışına sebep olmaktadır(20). IGF-1 güçlü bir mitojenik faktör ve apoptozis inhibitörüdür ve prostat kanseri riski ile de ilişkilendirilmiştir(21).

## 2. Hiperinsülinemi - sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi ve düz kas tonusunda artış

Hiperinsülinemi artmış sempatik sinir sistemi aktivitesine sebep olmakta ve buna bağlı olarak prostat yapısındaki düz kas tonusu artmakta ve prostat büyümesinden bağımsız olarak AUSS oluşmasına yol açmaktadır(20,22). Bu bulgu hem hayvan hem de insan modelleri üzerinde kanıtlanmıştır. Sıçan modelinde, McVary ve ark otonom nöral uyarının prostat bezi hacmini arttırdığını ve tersi durumda hacmin azaldığını göstermişlerdir (23). Aynı yazarlar 38 insan olgusunda da otonom hiperaktivitenin (tansiyon yükselmesi, kalp atım hızı yükselmesi ve serum/ idrar katekolaminlerinin yükselmesi) AUSS ile ilişkisini ortaya koymuşlardır. Ek olarak çok değişkenli analizde; plazma epinefrin düzeyi prostatik transizyonel zon hacmi öngörüsü için bağımsız değişken olarak bulunmuştur(24). Birçok çalışma AUSS oluşma riski ile hipertansiyonu ilişkili bulmuştur. 'Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)' ve 'Flint Men's Health' çalışmaları göstermektedir ki hipertansiyon hikayesi olan hastalarda %76 oranında artmış AUSS gelişme riski mevcuttur(22,25).

Bunun yanında, hiperglisemi düz kas hücrelerinde ve nöral dokuda sitozol serbest kalsiyum miktarının artışında rol oynayarak sempatik sistem aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır(20).

## 3. Prostatta oluşan enflamasyonun etkisi

MetS vücutta kronik, düşük şiddetli bir enflamasyon durumu da yaratmaktadır. Yağ dokusundan salgılanan adipositokinlerin bu enflamasyonda katkısı büyüktür. Bir enflamasyon belirteci olan CRP ve proenflamatuar sitokinlerin (TNF-a, IL-8, IL-6 ve IL-1b) artışı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(26-28). Prostat dokusunda oluşan enflamasyon sonucu ortaya çıkan T hücre aktivitesi, otoimmün mekanizmalarla tekrarlayan bir stromal ve epitelyal hücre proliferasyonu meydana gelmektedir. Doku hasarı ve devamındaki tekrarlayan doku iyileşmesi süreci BPH nodüllerinin oluşmasına sebep olmaktadır(29,30). Bu teori MetS ile ilişkili prostat kanseri oluşumunda da yer almaktadır(31).

## 4. Nitrik oksit ve nitrik oksit sentaz aktivitesi

Nitrik oksit (NO) genitoüriner organlarda düz kas dokusunun sağlanması, kan akımı ve

sekretuar fonksiyonlar gibi birçok fonksiyonda görev almakta, endotelial, nöronal ve epitelyum dokularda bulunan nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından L-Argininden sentezlenmektedir. NO tüm prostat dokusunun otonom innervasyonunda önemli rol oynadığı Bloch ve ark. tarafından normal, non-obstruktif ve hiperplastik, obstruktif insan prostat dokuları karşılaştırılarak gösterilmiştir. Yazarlar obstruktif BPH'da nitrijenik innervasyonun normal prostat dokusuna oranla azaldığını belirtmişlerdir. BPH hastalarındaki artmış kas tonusunun güçlü adrenerjik stimülasyon yanında zayıflamış nitrijenik stimülasyona da bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir (32).

MetS komponentleri olan hiperglisemi ve dislipidemi artmış serbest radikal oluşumu ile ilişkili bulunmuştur(33). Bu durumlar, protein kinaz C yolağının aktive olması ile NOS aktivasyonunda azalma ve dolayısı ile NO sentezinde azalmaya yol açmaktadır(33). Ayrıca MetS'da oluşan CRP ve diğer sitokinlerin artışı, endotel hücrelerinde NO sentezini azaltmaktadır(34). Azalan NO/NOS aktivitesi sonucu düz kas proliferasyonu, prostat büyümesi ve takibinde AUSS oluşmaktadır(35).

NO aktivitesi düz kas relaksasyonu yanında damar sağlığı açısından da önemlidir. Platelet ve lökositlerin damar duvarına yapışmasını engelleyerek ateroskleroz oluşmasını durdururlar, damar düz kas proliferasyonunu engellerler (33). Bloch ve ark. prostatın bölgesel dolaşımında NO'nin önemli bir yer tuttuğunu, dolayısı ile bozulmuş bir NO/NOS aktivitesinin endotelial disfonksiyon ve ateroskleroza yol açtığını belirtmişlerdir (5,32).

## 5. Rho kinaz sistemi

Rho kinaz sistemi tonik kontraksiyonlar ve bazal tonusun sağlanmasında önemli yer tutmakta, prostat kontraktilesi üzerinde de etkisi olduğu düşünülmektedir (36,37). Bunu düz kas kontraksiyonunun sorumlusu aktin-miyozin etkileşimini kalsiyum sensitivitesini değiştirerek gerçekleştirmektedir. Metabolik sendrom komponentleri olan bozulmuş NO aktivitesi, otonomik hiperaktivite, artmış IL-8 ve endotelin-1 seviyesinin; Rho kinaz sistemi aktivitesini ve dolayısı ile prostat kontraktilesini arttırabileceği öne sürülmektedir (33,35,37,38).

## 6. Seks steroidleri

AUSS ve BPH hastalarında genelde düşük androjen ve yüksek östrojen seviyeleri saptanmış, bu bulgular MetS hastalarında da mevcut olup, MetS- BPH ilişkisinde

*“... çalışmasına dahil edilen 2372 erkekten, MetS kriterlerinden en az 3'üne sahip olanlarda %80 oranında AUSS oluşma riski tespit edilmiştir (22). Erkek olguların 5.8 yıl takip edildiği 'Baltimore Longitudinal Study of Aging' çalışması sonuçlarına göre ise vücut kitle endeksindeki her bir 1 kg/m<sup>2</sup> artış, prostat hacminde 0,41mL artışa denk gelmektedir”*

etkin olabilecekleri düşünülmektedir(3,39). Rohrmann ve ark. NHANES III çalışmasından 260 olguyu analiz ettiklerinde ve artmış östrojen seviyelerini, artmış östrodiol/testosterone oranlarını aynı zamanda düşük plazma androstanediol glukuronid oranlarını (bir dihidrotestosterone metaboliti) yüksek AUSS riski ile ilişkili olarak tespit etmişlerdir(39). Benzer şekilde Schantz ve ark. transrektal ultrason ile ölçülen prostat hacmi ve yükselmiş östrodiol seviyeleri arasında direkt korelasyon göstermiştir(40). Seks hormonlarının, prostatik büyüme ve BPH/ASS ile olan ilişkisi kompleks olup bazı çalışmalarda böyle bir ilişkiye ait kanıt bulunamamıştır(41,42).

## Metabolik sendrom ve BPH/AUSS ilişkisini araştıran başlıca klinik çalışmalar

AUSS ve MetS arasındaki ilişkiyi araştıran Boston Area Community Health Survey (BACH) çalışmasında 30-79 yaşları arasındaki 1899 erkek incelenmiştir (43,44). BPH tanısı Amerikan Uroloji Birliği Semptom skoru ile, MetS ise NCEP-ATP-III kriterleri ile belirlenen çalışmada; semptom skoru 0-1 olanlar ile 2-35 olanlar karşılaştırıldığında MetS riskinin arttığı (OR:1.68) belirtilmiştir. Ayrıca MetS ve semptom skoru 5 ve üzerinde olanlar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (OR:1,73).

Bunun yanında, çok merkezli bir araştırma olan 'Third National Health and Nutrition Examination Survey' (NHANES III) çalışmasına dahil edilen 2372 erkekten, MetS kriterlerinden en az 3'üne sahip olanlarda %80

*“Dal Maso ve ark. beden yükü ağır işlerde (örn; çiftçiler, inşaat işçileri, vb) çalışanlarda BPH gelişme riskinin sedanter işlerde çalışanlara oranla daha az olduğunu saptamışlardır(50). Parsons ve ark'nın yakın zamanda yaptıkları 35,675 olguyu içeren metaanalizi fiziksel aktivitenin BPH/AUSS riskini %25 azalttığını teyid etmişlerdir”*

oranında AUSS oluşma riski tespit edilmiştir (22). Erkek olguların 5.8 yıl takip edildiği 'Baltimore Longitudinal Study of Aging' çalışması sonuçlarına göre ise vücut kitle endeksindeki her bir 1 kg/m<sup>2</sup> artış, prostat hacminde 0,41 mL artışa denk gelmektedir (4).

Ülkemizden Özden ve ark tarafından yapılan çalışmada AUSS olan 78 BPH hastası MetS olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmıştır (45). MetS tanısı için NCEP-ATP-III kriterleri kullanılmıştır. Median yıllık total prostat ve transizyonel zon hacmindeki artış MetS grubunda 1.0 ml/yıl ve 1.25 ml/yıl iken MetS olmayan grupta 0.64 ml/yıl ve 0.93 ml/yıl olarak

tespit edilmiştir (p<0.05). Bu sonuçlar MetS olan BPH hastalarında prostat büyümesinin daha hızlı olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmaların yanında bazı yazarlar MetS ile AUSS arasında direkt anlamlı bir ilişki tespit etmediklerini belirtmektedirler. Temml, Avusturya'da 2371 erkek olguda bu ilişkiyi araştırmışlardır(46). Kırkaltı yaş ortlamasına sahip olgularda; MetS, Uluslararası Diyabet Federasyonu tanımlaması kullanılarak; AUSS ise uluslar arası prostat semptom skoru (IPSS) kullanılarak belirlenmiş ve AUSS için MetS bağımsız bir etken olarak tespit edilmediği rapor edilmiştir. Benzer şekilde Gao ve ark. Çin toplumunda 3103 erkek hastayı taramışlar, AUSS tanımlaması için IPSS ve MetS tanımlaması için NHANES III tanımlamasını kullanmışlardır. Orta ve şiddetli AUSS için MetS ile ilişki saptanırken tüm AUSS hastalarında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamadıklarını belirtmişlerdir (47). Fakat AUSS ve LUTS arasındaki ilişki olmadığını rapor eden çalışma verileri, retrospektif ve yetersiz olmaları veya klinik olarak önemli AUSS olan hastaları az oranda içermeleri ile eleştirilmektedirler (36).

### **Fiziksel aktivite, metabolik sendrom ve BPH/AUSS**

MetS'un BPH/AUSS'na sebep olduğu kabul edilirse, MetS'a bağlı kardiyovasküler riski düşüren egzersiz yapmanın BPH/AUSS'yi engellemesi teorik olarak beklenebilir. Bir takım epidemiyolojik ve kesitsel çalışma bu hipotezi desteklemektedir. Meigs ve ark. 'Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması'nda yüksek derecede fiziksel aktiviteye sahip

erkekler, minimal fiziksel aktiviteye sahip erkeklerle karşılaştırıldığında BPH riskinin yarı yarıya azaldığını belirtmişlerdir (48). Platz ve ark. Health Professionals Follow-up Study (HPFS) kapsamında takip ettikleri 30,634 olguda; fiziksel aktivite ile, BPH riski (OR:0.75; 95% CI: 0.64-0.90; p<0.001), BPH'ya bağlı operasyon riski (OR:0.76; 95% CI: 0.64-0.90; p<0.001), ve semptomatik BPH riskinin (OR: 0.75; 95% CI: 0.64-0.87; p<0.001) azaldığını rapor etmişlerdir (49).

Benzer şekilde Dal Maso ve ark. beden yükü ağır işlerde (örn; çiftçiler, inşaat işçileri, vb) çalışanlarda BPH gelişme riskinin sedanter işlerde çalışanlara oranla daha az olduğunu saptamışlardır(50). Parsons ve ark'nın yakın zamanda yaptıkları 35,675 olguyu içeren metaanalizi fiziksel aktivitenin BPH/AUSS riskini %25 azalttığını teyid etmişlerdir(51).

### **Sonuç**

MetS batı tipi yaşam tarzı ve diyetle sahip ülkelerde daha fazla izlenmekte, tip2 diyabet, hipertansiyon, aterosklerotik hastalık, obesite, dislipidemi ve benzer birçok problemi beraberinde barındırmaktadır. Ülkemizde ciddi bir sağlık sorunu yaratmakta ve gelecekte bu sorunun daha da büyümesi beklenmektedir. Bu hastalıkların keşiştiği ortak nokta insülin rezistansı ve buna karşı oluşan artmış plazma insülin seviyesidir. Metabolik sendromun BPH/AUSS'na sebep olduğu birtakım metabolik ve klinik kanıtlarla ortaya konmuştur. Uroloji uzmanları bu sendromu bilmeli ve hastalarını bu konuda bilgilendirmeli, koruyucu yaklaşımlar açısından yol gösterici olmalıdırlar.

### **Kaynaklar**

1. Kirby MG, Wagg A, Cardozo L, et al. Overactive bladder: Is there a link to the metabolic syndrome in men? *NeuroUrol Urodyn* 2010;29(8):1360-4.
2. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*;9:48:1-13.
3. Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol* 2011;12(4):e157-23.
4. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2562-6.
5. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol* 2011;61(3):560-10
6. Huri EB, M. Metabolik Sendrom ve alt uriner sistem semptomları. *Uroonkoloji Bulteni* 2010;Aralık 4:42-4
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-17
8. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2(5-6):231-7
9. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends* 2010;4(5):204-12
10. Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome - an ongoing story. *J Physiol Pharmacol* 2009;60 Suppl 7:19-5.
11. Bayram FG, K.; Ozturk, A.; Yazici, C. Dünya'da ve Türkiye'de Metabolik Sendromun Dağılımı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):18-7.
12. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9:48:1-13.
13. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41(6):715-7.
14. Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med Suppl* 1994;736:13-9
15. Barnard RJ, Aronson WJ, Tymchuk CN, Ngo TH. Prostate cancer: another aspect of the insulin-resistance syndrome? *Obes Rev* 2002;3(4):303-5.
16. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003;35 (11-12):694-10.
17. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39(2):151-7.
18. 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.



19. Nandeesh H, Koner BC, Dorairajan LN, Sen SK. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clin Chim Acta* 2006;370 (1-2):89-4.
20. Sarma AV, Kellogg Parsons J. Diabetes and benign prostatic hyperplasia: emerging clinical connections. *Curr Urol Rep* 2009;10(4):267-8.
21. Ngo TH, Barnard RJ, Leung PS, Cohen P, Aronson WJ. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-1 modulate prostate cancer cell growth and apoptosis: possible mediators for the effects of diet and exercise on cancer cell survival. *Endocrinology* 2003;144(6):2319-5.
22. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Int J Obes (Lond)* 2005;29(3):310-6.
23. McVary KT, Razzaq A, Lee C, et al. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod* 1994;51(1):99-8.
24. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. 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.
25. Joseph MA, Harlow SD, Wei JT, et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. *Am J Epidemiol* 2003;157(10):906-8.
26. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007;51(2):524-9; discussion 533.
27. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(3):182-7.
28. Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E, et al. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate* 2005;62(1):27-6.
29. Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, et al. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur Urol* 2009;55(4):864-9.
30. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol* 2011;60(1):106-17.
31. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):256-13.
32. Bloch W, Klotz T, Loch C, et al. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate* 1997;33(1):1-8.
33. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108(12):1527-5.
34. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913-6.
35. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006;97 Suppl 2:23-5; discussion 44-25.
36. 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(8):507-9.
37. Rees RW, Foxwell NA, Ralph DJ, et al. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. *J Urol* 2003;170 (6 Pt 1):2517-5.
38. Sauzeau V, Le Jeune H, Cario-Toumaniantz C, et al. Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca<sup>2+</sup> sensitization of contraction in vascular smooth muscle. *J Biol Chem* 2000;275(28):21722-7.
39. Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, et al. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Urology* 2007;69(4):708-5.
40. Schatzl G, Brossner C, Schmid S, et al. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. *Urology* 2000;55(3):397-5.
41. Ansari MA, Begum D, Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormone-binding globulin in prostatic hyperplasia. *Ann Saudi Med* 2008;28(3):174-4.
42. Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, et al. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2004;61(2):124-7.
43. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA, et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol* 2009;182(2):616-8; discussion 624-615.
44. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA, et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol* 2012;189 (1 Suppl):S107-7; discussion S115-106.
45. Ozden C, Ozdal OL, Urgancioglu G, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007;51(1):199-4; discussion 204-196.
46. Temml C, Obermayr R, Marszalek M, et al. Are lower urinary tract symptoms influenced by metabolic syndrome? *Urology* 2009;73(3):544-4.
47. Gao Y, Wang M, Zhang H, et al. Are metabolic syndrome and its components associated with lower urinary tract symptoms? Results from a Chinese male population survey. *Urology* 2011;79(1):194-7.
48. Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, et al. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol* 2001;54(9):935-9.
49. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, et al. Physical activity and benign prostatic hyperplasia. *Arch Intern Med* 1998;158(21):2349-7.
50. Dal Maso L, Zucchetto A, Tavani A, et al. Lifetime occupational and recreational physical activity and risk of benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer* 2006;118(10):2632-3.
51. Parsons JK, Kashfi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2008;53(6):1228-7.