

Yüksek karbonhidratın, yağdan zengin beslenmenin ve statinlerin benign prostat hiperplazi ile ilişkisi

Dr. Mehmet Reşit Gören¹, Dr. Mehmet İlteriş Tekin²

¹Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Adana

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ABSTRACT

Benign prostate hyperplasia (BPH) is the most common non-malignant condition of prostate occurring in aging man. Even though BPH is a major public health problem, causing high morbidity and substantial worsening the quality of life, little is known about its risk factors. It's a multifactorial disease. Studies revealed that family history, hormonal imbalance and growth factors as etiological factors in the development of BPH. This review focuses on the dietary factors as an etiologic factor and use of statins treatment/prevention of BPH.

ÖZET

Yaşlanan erkeklerde en sık görülen malign olmayan prostat rahatsızlığı benign prostat hiperplazisidir (BPH). BPH yüksek morbiditeli, erkeklerin hayat kalitesini ciddi derecede bozan majör bir sağlık problemi olmasına karşın bu hastalığın risk faktörleri hakkında çok az bilgiye sahibiz. BPH multifaktöryel bir hastalıktır. Çalışmalar BPH gelişiminde aile hikayesi, hormonal dengesizlik ve büyüme faktörlerinin etiyolojik faktörler olduğunu göstermiştir. Bu derlemede etiyolojik faktör olarak diyetsel nedenlerin ve BPH'nın tedavisinde/önlenmesinde statinlerin kullanılmasını incelenmektedir.

Prostatik stromanın ve glandüler yapıların proliferasyonundan kaynaklanan, transizyonel ve periüretral alanların aşırı büyümesi ile karakterize prostat patolojisi "Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)" olarak tanımlanmaktadır. BPH, yaşlanan erkeklerdeki en sık malignite dışı prostat patolojisidir (1). Toplum sağlığı açısından oluşturduğu risklere rağmen BPH'nin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Eğer BPH'nin etiyolojisi aydınlatılabilirse cerrahi tedavi ihtiyacını azaltacak, hastalığın ilerlemesini önleyici daha efektif tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

Risk faktörleri

BPH multifaktöryel bir hastalıktır. Geçmiş çalışmalarda aile öyküsü (2), etnik/ırk (3), immünojenik (4) ve endokrin faktörlerin BPH gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Androjenler (5), östrojen (6), büyüme hormonu (5), prolaktin (7), insülin benzeri büyüme faktörü (8), fibroblast büyüme faktörü (9) ve dönüştürücü büyüme faktörü (*transforming growth factor*) (10) gibi birçok molekülün BPH gelişiminde etkili olduğu tanımlanmıştır. Bu moleküllerin fizyolojisinde beslenme önemli bir rol oynadığı için BPH gelişiminde de beslenmenin etkin bir rol oynadığı fikri akla gelmektedir.

Diyetsel faktörler

Diyet alışkanlıklarının, BPH riskindeki rolünü araştıran çok az epidemiyolojik çalışma mevcuttur (11,12,13). BPH'nin coğrafi ve etnik dağılımındaki farklılığının temelinde diyet ve diğer yaşam tarzı alışkanlıklarının olduğu düşünülmektedir. Çin'de, yapılan bir çalışmada, hayvansal gıda, yağ tüketimindeki artış ve sebze, tam tahılların tüketimindeki azalmanın BPH prevalansında artışa neden olduğu gösterilmiştir (12). Japonya'daki bir vaka-kontrol çalışmasından ise normal

"Tahıllar yüksek glisemik yükleri ile serum insülin ve insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) artmasına neden olmakta ve BPH gelişimine zemin hazırlamaktadır (16,17)."

süt ve etin günlük tüketimi ile BPH arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (14). Asya erkeklerinde BPH insidansının daha az olması bir derlemede daha az yağ ve daha fazla lif tüketmeleri ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (13).

Diyet ve BPH fizyopatolojisi

Diyetsel ve gıda içeriğine bağlı faktörler, BPH etiyolojisini birçok farklı mekanizma ile etkileyebilmektedir. Makrobesin (protein, yağ, karbonhidratlar vb.) öğelerinin tüketimi sempatik sinir sistemini ve hormon konsantrasyonlarını etkileyebilmektedir. Yüksek miktarda enerji alımı ile sempatik sistemini aktive olmasına ve prostatik düz kaslarının kasılmasına neden olmaktadır, prostatik düz kasların kasılması da alt üriner sistem semptomlarının daha şiddetlenmesi ile sonuçlanmaktadır (15). Tahıllar yüksek glisemik yükleri ile serum insülin ve insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) artmasına neden olmakta ve BPH gelişimine zemin hazırlamaktadır (16,17).

Diyetle alınan yağ ile BPH riski üzerinde en çok çalışılan konu olmuştur. Çoklu doymamış yağ asitleri ile BPH arasındaki direkt ilişki birçok çalışma ile bildirilmiştir. Özellikle eikozopentenoik asit (EPA), dokozaheksaenoik asit (DHA) prostat büyümesi ile ilişkili oldukları en

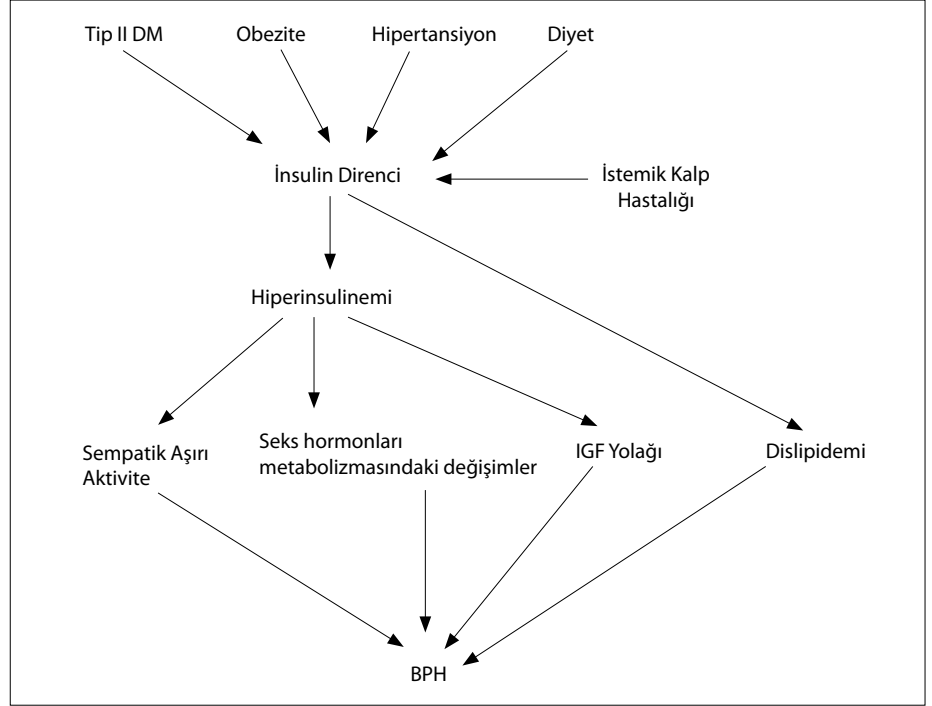
“Hiperinsülinemi, azalmış seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. SHBG'nin azalması prostat içine giren androjen/östrojen miktarını artırmakta ve BPH gelişimine neden olmaktadır (32).”

net gösterilmiş olanlardır (11). Diyet kaynaklı EPA ve DHA prostat büyümesine hormon dışı mekanizma ile neden olan lipid peroksit kaynaklarıdır (18). Lipid peroksitler, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP)'nin doku konsantrasyonlarının artmasına ve bu sayede epitelyal, stromal büyümeyi indükleyen 5α redüktaz ile prostatik dihidrotestosteron (DHT) konsantrasyonlarının yükselmesine neden olmaktadır (19,20).

Diyetle fazla miktarda yağ tüketiminin damarsal patolojilere neden olduğu bilinmektedir. Deneysel çalışmalar ile detrüsrör kasındaki azalmış kan akımı, alt üriner sistem semptomları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Detrüsrör hipoksisi, anjiyogenezisi artırmakta, hipoksi ile indüklenen faktör, vasküler endotelial büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi faktörlerin artmasına neden olarak uzun dönemde prostatik stromanın büyümesi ile sonuçlanabilmektedir (22,23,24).

Vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranı gibi ölçümler BPH riski ile ilişkili bulunmuştur. Obezite ve özellikle abdominal obezite ile östrojen-androjen oranı ve sempatik sinir sistemi aktivitesi artmaktadır ki bu iki artışında BPH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Obezite ile BPH gelişiminden sorumlu diğer bir mekanizma ise obezite ile inflamasyon/oksidatif stres ilişkisidir (26). Cerrahi olarak çıkarılmış prostat dokularında, prostatın total hacmi ile orantılı olduğu gösterilen inflamasyon tespit edilmiştir, bu bize BPH gelişiminde inflamasyonun ve oksidatif stressin rol aldığını düşündürmektedir (27,28).

Obezite, fazla miktarda kalori alımı, oksidatif stres ve inflamasyon hepsi birbiri ile ilişkilidir ve etkilerinin bir kısmını insülin ile göstermektedirler (Şekil 1). insülin rezistansı ile obezite, fazla miktarda kalori alımı ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16,29,30). Hammersten ve ark. ise BPH gelişiminde hiperinsülineminin risk faktörlerinden biri olduğunu göstermişlerdir



Şekil 1. BPH'nin risk faktörlerinin insülin ile etkileşimleri

(31). Hiperinsülinemi, azalmış seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. SHBG'nin azalması prostat içine giren androjen/östrojen miktarını artırmakta ve BPH gelişimine neden olmaktadır (32). İnsülin aynı zamanda prostatik epitelyal büyümeyi kontrol eden IGF-1 üzerinden de BPH oluşumuna neden olmaktadır (33).

Dislipideminin de, özellikle düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyelerinin BPH gelişiminde faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür (31,34). Prostat volümü ve rezidü idrar miktarı dislipidemili BPH hastalarında artmış olarak bulunmuştur. HDL kolesterol seviyeleri ise prostat volümü ve prostat spesifik antijen (PSA) ile ilişkilidir (35). Bu bulgular iki mekanizma ile açıklanabilir. Birincisi, BPH gelişiminde etkisi olduğu bilinen testosteronun HDL kolesterol üzerine olan baskılayıcı etkisidir. İkincisi ise, düşük HDL kolesterol seviyeleri, LDL kolesterol üretiminin artmasına ve LDL proteinin oksidasyonuna neden olmaktadır. Okside LDL proteini hücre proliferasyonuna neden olan protein kinaz C'yi aktive eden hücre içi kalsiyum düzeylerinde artmasına neden olabileceği düşünülmektedir (36).

Besin Grupları ve BPH

Yüksek karbohidratlı ve yağlı beslenme BPH gelişimine etki etmektedir fakat literatürde besin gruplarında BPH gelişimindeki etkileri araştırılmıştır. Bu konu üzerine yapılan çalışmalarda tartışılmalı sonuçlar elde edilmiştir. İtalyan erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek karbohidrat içerdiği

bilinen tahıllar (özellikle ekmek) BPH riski ile ilişkili bulunmuştur. Diğer nişastalı yiyecekler incelendiğinde ise daha farklı bir tablo karşımıza çıkmaktadır. Makarna ve pirinç, BPH riski ile ilişkili iken, patates ilişkisiz bulunmuştur (37). Yunan erkekleri üzerinde yapılan benzer vaka-kontrol çalışmasında ise tahıl tüketimi ile BPH riski ilişkisiz olarak bildirilmiştir (38).

Kümes hayvanları ve yumurta tüketimi BPH ile ilişkili iken, balık ilişkisiz bulunmuştur. Kırmızı et için ise istatistiksel anlamsız olsa da, BPH'lı hastalar daha fazla kırmızı et tüketmektedirler. Yunan erkekleri üzerinde yapılan çalışmada ise hayvansal gıdalar tek bir grup olarak değerlendirilmiş ve BPH riski ilişkisiz olduğu bildirilmiştir.

Çorba, pişmiş sebze ve bakliyat tüketiminin BPH riski üzerine olumlu etkileri vardır. Fakat aynı etki toplam sebze tüketimi ve çiğ tüketim ile ilişkili bulunmamıştır (37). Yunan çalışmasında ise meyve tüketiminin koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur (38).

Statinler ve BPH

Kolesterol sentezinde 3-hidroksi 3-metilglutatril koenzim A (HMG-CoA)'nın mevalonat'a dönüşümünü HMG-CoA redüktaz sağlamaktadır. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine statin adı verilmektedir. Statinlerin lipid metabolizması üzerine etkileri, kardiyovasküler morbiditeyi azalttıkları bilinmektedir (39,40,41,42,43). Statin kullanımı ile hücre içi mevalonat düzeyi azalmakta ve dolayısı ile Rho ve Ras G-proteinlerinin isoprenilasyonu da azalmaktadır. Bu azalma

“ Statinlerin BPH'nın tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanımı için bilgilerimiz yeterli değildir. Konu ile ilgili daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. “

sayesinde prostatik düz kas dokusunda gevşeme (44); bağ dokusu büyüme faktöründe ki azalma ile mesane ve prostatik fibrozisde azalma (45); prostatik epitelyumda ve stromadaki proliferasyonda azalma/apoptozisde artma (46); ve alt üriner sistem kan akımında iyileşme meydana gelmektedir (47).

Prostat kanseri hücre kültürlerinde statinlerin proliferasyonu azalttığı gösterilmiştir (47). Bu çalışma sonrası prostat kanserinden korunmada statin kullanımını araştıran epidemiyolojik bir çalışmada etkili olduğu gösterilmiş (48). Fakat diğer çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmemiştir (49,50,51,52). Birçok metaanalizde statin kullanımının genel kanser riski ile ilişkili olduğu belirtilmesine rağmen bu sonuca *bias* (önyargı, sapma) nedeni ile ulaşılmış olması da mümkündür.

Haukka ve ark.da yaptıkları çalışmada statin kullanımı ile kanser arasında olumlu veya olumsuz bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir (53).

Statin kullanan prostat sağlığı iyi olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda serum PSA seviyelerinin düştüğü tespit edilmiştir. Benzer bir çalışma havayolu pilotları üzerinde yapılmış ve benzer sonuçlar bildirilmiştir (54). Serum PSA seviyelerindeki düşmenin prostat kanseri ile ilişkisi de araştırılmıştır. Krane ve ark yaptığı çalışmada yüksek dereceli prostat kanseri olan (Gleason 7, 8 veya 9) ve radikal prostatektomi öncesinde statin kullanan hastaların ameliyat sonrası statin kullanmayan hastalara göre serum PSA seviyelerinin %4.7 oranında daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Fakat statin kullanımının biyokimyasal rekürrens ile ilişkiz olduğunu belirtmişlerdir (54).

Yukarıda açıklanan fizyopatoloji ile statinlerin alt üriner sistem semptomlarında (AÜSS) ve BPH tedavisinde kullanımları düşünülmüştür. Bu amaçla simvastatin, mepartrisin, atorvastatin, lovastatin gibi moleküller araştırılmıştır.

Simvastatin ve mepartrisinin kombinasyonu 50 BPH'lı hasta üzerinde tedavi amacı ile denenmiş ve sırasıyla % 40 ve % 38 başarı elde edilmiştir. Fakat çalışmada plasebo kullanılmaması bu çalışmanın sonuçlarını tartışmalı olmasına neden olmuştur (55). Benzer

çalışmalar atorvastatin ile yapılmış fakat ne BPH'ya ne de AÜSS'de etkili olarak bulunmuştur (56). Diğer bir statin molekülü olan lovastatinde ise sonuçlar daha tartışmalıdır. Lovastatin ile yapılan in-vitro çalışmalarda prostatik stromal hücreler üzerine androjenden bağımsız apoptik etkileri olduğu gösterilirken (57), in vivo çalışmalarda etkisiz olduğu gösterilmiştir (58).

Statinlerin BPH'nın tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanımı için bilgilerimiz yeterli değildir. Konu ile ilgili daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Bu derleme diyet, besin öğeleri, besin gruplarının benign prostat hiperplazisi gelişimi üzerine etkilerini irdelemektedir. Özellikle yüksek karbonhidratlı gıdaların ve yağların prostatik doku üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Besin öğelerinin prostat dokusu üzerine etkilerini sadece besin tüketim sıklığı anketlerinden elde etmek tartışmalı sonuçlara neden olmaktadır. Çalışmaya katılanların tükettikleri besinlerin standart olmaması da tartışmalı sonuçlara ulaşılmasına neden olabilir. Bu sebeple çalışmaların kısıtlayıcı faktörlerinin azaltılması için daha geniş katımlı kohort tipi araştırmalar konuya daha fazla ışık tutmamızı sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol. 1984 Sep;132(3):474-479
2. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1994 Jul;152(1):115-119
3. Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1990 Aug;17(3):495-507
4. Golda R, Wolski Z, Wyszomirska-Golda M, Madalinski K, Michalkiewicz J. The presence and structure of circulating immune complexes in patients with prostate tumors. Medical Science Monitor. 2004;10(3):CR123-CR127
5. Sinowatz F, Amselgruber W, Plendl J, Kolle S, Neumuller C, Boos G. Effects of hormones on the prostate in adult and aging men and animals. Microsc Res Tech. 1995 Mar;30(4):282-292
6. Griffiths K, Eaton CL, Harper ME, Peeling B, Davies P. Steroid hormones and the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 1991;20 Suppl 1(68-77)
7. Leav I, McNeal JE, Ziar J, Alroy J. The localization of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in stromal and epithelial compartments of developing human prostate and hyperplastic, dysplastic, and carcinomatous lesions. Hum Pathol. 1998 Jul;29(7):668-675
8. Stattin P, Kaaks R, Riboli E, Ferrari P, Dechaud H, Hallmans G. Circulating insulin-like growth factor-I and benign prostatic hyperplasia--a prospective study. Scand J Urol Nephrol. 2001 Apr;35(2):122-126
9. Wang FL, Wang H, Qin WJ, Wu GJ, Zhang G, Li KN. [Expression and its significance of b-FGF in human benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma tissues]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2004 Mar;20(2):203-205
10. Wolff JM, Fandel T, Borchers H, Brehmer B, Jr., Jakse G. Transforming growth factor-beta1 serum concentration in patients with prostatic cancer and benign prostatic hyperplasia. Br J Urol. 1998 Mar;81(3):403-405
11. Suzuki S, Platz EA, Kawachi I, Willett WC, Giovannucci E. Intakes of energy and macronutrients and the risk of benign prostatic hyperplasia. Am J Clin Nutr. 2002 Apr;75(4):689-697
12. Gu F. Changes in the prevalence of benign prostatic hyperplasia in China. Chin Med J (Engl). 1997 Mar;110(3):163-166
13. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. Eur Urol. 1999;35(5-6):377-387
14. Araki H, Watanabe H, Mishina T, Nakao M. High-Risk Group for Benign Prostatic Hypertrophy. Prostate. 1983;4(3):253-264
15. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of Obesity and Diet to Sympathetic Nervous-System Activity. Hypertension. 1991;17(5):669-677
16. Augustin LS, Franceschi S, Jenkins DJA, Kendall CWC, La Vecchia C. Glycemic index in chronic disease: a review. European Journal of Clinical Nutrition. 2002;56(11):1049-1071
17. Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Fraumeni JF, Jr., Hsing AW. Insulin-like growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia. Prostate. 2002 Jul;52(2):98-105
18. Bostwick D. Pathology of benign prostatic hyperplasia. 1996;91-104
19. Liang TMLiao SS. Inhibition of Steroid 5-Alpha-Reductase by Specific Aliphatic Unsaturated Fatty-Acids. Biochemical Journal. 1992;285(557-562)
20. Weisser HKrieg M. Fatty acid composition of phospholipids in epithelium and stroma of human benign prostatic hyperplasia. Prostate. 1998 Sep;36(4):235-243
21. Ghafar MA, Puchner PJ, Anastasiadis AG, Cabelin MA, Buttyan R. Does the prostatic vascular system contribute to the development of benign prostatic hyperplasia? Curr Urol Rep. 2002 Aug;3(4):292-296
22. Loran OB, Vishnevskii EL, Vishnevskii AE. [The role of detrusor hypoxia in the pathogenesis of urination disorders in patients with benign prostatic hyperplasia]. Urol Nefrol (Mosk). 1996 Nov;6(3):33-37
23. Berger AP, Kofler K, Bektic J, Rogatsch H, Steiner H, Bartsch G, Klocker H. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. Prostate. 2003 Sep;57(1):57-65

24. Palmer LA, Semenza GL, Stoler MH, Johns RA. Hypoxia induces type II NOS gene expression in pulmonary artery endothelial cells via HIF-1. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1998;274(2):L212-L219
25. Giovannucci E, Rimm EB, Chute CG, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity and benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol*. 1994 Dec;140(11):989-1002
26. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;114(12):1752-1761
27. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 1999 Dec;84(9):976-981
28. Di SF, Gentile V, De MA, Mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA, Sciarra A. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol*. 2003 Feb;43(2):164-175
29. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human-Disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607
30. Li L, Yang GY, Li QM, Tang Y, Li K. High-fat and lipid-induced insulin resistance in rats: The comparison of glucose metabolism, plasma resistin and adiponectin levels. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2006;50(6):499-505
31. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2001 Feb;39(2):151-158
32. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *International Journal of Obesity*. 2000;24(S64-S70)
33. Peehl DM, Cohen P, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor system in the prostate. *World J Urol*. 1995;13(5):306-311
34. Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, haemodynamic, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with high-stage and high-grade clinical prostate cancer. *Blood Press*. 2004;13(1):47-55
35. Li PJ, Zhang XH, Guo LJ, Na YQ. [Correlation of benign prostatic hyperplasia with hyperlipemia]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2005 Mar;43(6):387-389
36. Sakai M, Kobori S, Miyazaki A, Horiuchi S. Macrophage proliferation in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2000;11(5):503-509
37. Bravi F, Bosetti C, Dal ML, Talamini R, Montella M, Negri E, Ramazzotti V, Franceschi S, La VC. Food groups and risk of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2006 Jan;67(1):73-79
38. Lagiou P, Wu J, Trichopoulou A, Hsieh CC, Adami HO, Trichopoulos D. Diet and benign prostatic hyperplasia: a study in Greece. *Urology*. 1999 Aug;54(2):284-290
39. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simonovic L, Szarek M, Welch KMA, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):549-559
40. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-696
41. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction - The IDEAL study: A randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2005;294(19):2437-2445
42. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol < 70 mg/dl and C-reactive protein < 2 mg/l - An analysis of the PROVE-IT/TIMI-22 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1644-1648
43. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-1158
44. Rees RW, Foxwell NA, Ralph DJ, Kell PD, Moncada S, Celek S. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2517-2522
45. Watts KL, Spiteri MA. Connective tissue growth factor expression and induction by transforming growth factor-beta is abrogated by simvastatin via a Rho signaling mechanism. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2004;287(6):L1323-L1332
46. Sotiriou CG, Cheng JWM. Beneficial effects of statins in coronary artery disease - Beyond lowering cholesterol. *Annals of Pharmacotherapy*. 2000;34(12):1432-1439
47. Sivaprasad U, Abbas T, Dutta A. Differential efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors on the cell cycle of prostate cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2006;5(9):2310-2316
48. Shannon J, Tewoderos S, Garzotto M, Beer TM, Derenick R, Palma A, Farris PE. Statins and prostate cancer risk: A case-control study. *American Journal of Epidemiology*. 2005;162(4):318-325
49. Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2007;120(4):833-843
50. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zaubler AG, Shapiro S. Statin use and the risk of breast and prostate cancer. *Epidemiology*. 2002;13(3):262-267
51. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk - A meta-analysis. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2006;295(1):74-80
52. Kuoppala J, Lamminpää A, Pukkala E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2008;44(15):2122-2132
53. Haukka J, Sankila R, Klaukka T, Lonnqvist J, Niskanen L, Tanskanen A, Wahlbeck K, Tiihonen J. Incidence of cancer and statin usage-record linkage study. *International Journal of Cancer*. 2010;126(1):279-284
54. Krane LS, Kaul SA, Stricker HJ, Peabody JO, Menon M, Agarwal PK. Men Presenting for Radical Prostatectomy on Preoperative Statin Therapy Have Reduced Serum Prostate Specific Antigen. *Journal of Urology*. 2010;183(1):118-123
55. Marino G, Pugno E, Cevoli R, Griffa D, Pastorini S, Cocimano V. [Pharmacologic treatment of benign prostatic hypertrophy (BPH): a combination of mepartricin and simvastatin. Analysis and results]. *Minerva Urol Nefrol*. 1991 Oct;43(4):279-282
56. Mills IW, Crossland A, Patel A, Ramonas H. Atorvastatin treatment for men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. *European Urology*. 2007;52(2):503-509
57. Padayatty SJ, Marcelli M, Shao TC, Cunningham GR. Lovastatin-induced apoptosis in prostate stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1434-1439
58. Stamatiou KN, Zaglavira P, Skolarikos A, Sofras F. The effects of lovastatin on conventional medical treatment of lower urinary tract symptoms with finasteride. *Int Braz J Urol*. 2008 Sep;34(5):555-561