

Statinler ve BPH/AÜSS arasında ilişki var mıdır?

Prof. Dr. Fikret Erdemir, Prof. Dr. Mete Kilciler, Uzm. Dr. Mustafa Suat Bolat
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erkeklerde yaşam kalitesini bozduğu çok iyi bilinen alt üriner sistem semptomları (AÜSS) prevalansı %18–40 arasında değişmektedir (1–4). Alt üriner sistem semptomlarına yol açan ve ileri yaş hastalığı olarak kabul edilen benign prostatik hiperplazinin (BPH) 40 yaş öncesi oldukça nadir olduğu, görülme oranının 50–79 yaş arasında %56 ve 80–89 yaş arasında ise %80 civarında olduğu bildirilmiştir (1). BPH, Üroloji pratiğinde uzun yıllardır bilinmesine rağmen etyopatogenezi ve tedavisi hakkında yoğun araştırmalar ve tartışmalar halen devam etmektedir. Son yıllarda tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olan obezite ve bununla ilişkili metabolik sendromun BPH etyopatogenezinde yer alabileceği bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre toplumun %25'i obez, %25'i fazla kilolu ve %25'i de normal kilolu ancak genetik olarak obeziteye eğilimli olup, dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve yaklaşık 1.6 milyardan fazla, kilolu birey bulunmaktadır (5). Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada obezite prevalansının 1980'den beri yaklaşık iki katına çıktığı anlaşılmaktadır (6). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 yılında metabolik sendromu, diyabet, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon (>160/90 mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlamıştır (7). Bu durum artmış kardiyovasküler risk, tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kardiyak spesifik mortaliteye ile ilişkilidir. Metabolik sendromun dünyadaki prevalansı %20–25 olup, 60–69 yaşlarında %43.5'e kadar çıkabilmektedir (8). Son dönemlerde yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar metabolik sendrom ve anormal lipid seviyelerinin BPH ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (8–11). BPH'ı olan metabolik sendromlu erkek olguların metabolik sendromu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek total prostat ve prostatik transizyonel zon volümlerine sahip oldukları gösterilmiştir (12,13). Buna göre prostat volümü, 1895 olgunun incelendiği Zou

ve arkadaşlarının çalışmalarında metabolik sendromu olan BPH'lı olgularda metabolik sendromu olmayanlara göre 10.5 ml daha fazla saptanmıştır. Ayrıca, yıllık PSA artışında metabolik sendromu olan grupta daha yüksek saptanmıştır (11). Karşıt sonuçlar bildiren çalışmalar bulunsun da (14–18) yüksek LDL seviyesi, obezite, hipertansiyon ve DM gibi metabolik sendromla ilişkili risk faktörlerinin BPH ya da AÜSS olasılığını ve şiddetini arttırdığı gösterilmiştir (19–24). Bundan başka epitelyal değişikliklerle artan fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) prostat hiperplazisinden sorumlu tutulmuştur (25). Yine benzer deneysel çalışmalarda kontrollere kıyasla yüksek yağlı diyet ile beslenen ratların anlamlı prostat büyüklüğüne sahip oldukları, hücre proliferasyon belirteçlerinin arttığı anlaşılmıştır (26). İnflamatuar bir durum olarak kabul edilen metabolik sendromun prostat inflamasyonuna neden olduğu (27–30) prostatektomi materyallerinde inflamatuvar infiltratif skorların metabolik sendrom, trigliserid (TG) ve azalmış HDL ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31). Yukarıda belirtildiği üzere proinflamatuvar bir patoloji olarak kabul edilen metabolik sendromun IL-6, IL-8 ve hs-CRP gibi inflamatuvar sitokinleri arttırdığı prostat stromasında da sekrete edilebilen yüksek serum IL-6 seviyelerinin prostatta inflamasyona neden olarak BPH riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (32–35). Gerçektende BPH'ı olan metabolik sendromlu olgulardan alınan örneklerde kontrollere göre artmış IL-6 seviye ve ekspresyonları görülmüştür (36,37). Bir çalışma serum CPR seviyelerinin BPH'lı olgularda AÜSS şiddeti, işeme volümü düşüklüğü, depolama semptomları bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çoklu değişkenli analizlerde ise IPSS depolama derecesinin bağımsız olarak artmış CRP ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (33). Bundan başka biyoyararlı kolesterol seviyesindeki azalmanın membran sinyal yapılarını değiştirdiği ve prostatta apoptozisi indüklediği ileri sürülmektedir. Metabolik sendrom ve bununla ilişkili olan inflamasyon modifiye edilebilir risk faktörleridir.

Sözkonusu bu modifiye edilebilir risk faktörlerinin giderilmesinde statinler yaygın ve rutin olarak kullanılmaktadır.

Statinler koroner arter hastalığından başka inme ve periferik arter hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde de kullanılmaktadırlar (38,39). Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olarak yer alan 3-Hidroksi-3-metilglutarilkoenzim A (HMG-CoA) redüktaz enziminin statinler tarafından inhibisyonu kolesterol sentezini inhibe etmektedir (38–41). Kolesterol sentezinin inhibe edilmesiyle statinler hepatik LDL reseptör aktivitesinin artmasına dolaşımdaki LDL'nin temizlenmesinin artışına ve doğal olarak serum LDL seviyelerini azalmasına yol açarlar. Statinler ayrıca plazma trigliserid seviyelerini düşürür ve orta derecede HDL artışına (%5.10) yol açarlar. Sistemik inflamasyonu önleyen statinler prosellüler adezyon, düz kasların pro-proliferasyonu ve hücre apoptozisi gibi etkilere sahiptir. Buna bağlı olarak bu ajanların kullanımı BPH/LUTS gelişimini azaltmaktadır (42). Statinler kolesterol dolayısıyla prostatik kolesterol ve bununla ilişkili prostat büyümesini azaltmaktadırlar (43). Statinler ayrıca, G proteinleri olan Rho ve Ras'ın izoprenilasyonunu düşürerek prostatik düz kas relaksasyonu yapabilmekte (44), apoptozis artışı, prostat epitelyum proliferasyonu inhibisyonu ve stroma proliferasyonu inhibisyonuna, konnektif doku büyüme faktörü ekspresyonunun modülasyonu ile prostat ve mesane fibrozisini engelleyici etki gösterebilmektedirler (45,46). Ayrıca, anjiyogenezis ve alt üriner sistemin kan akımını artırırlar (47). Toplam 36 spontan hipertansif ratın simvastatin 10 mg/kg gün, simvastatin 20 mg/kg/gün ve kontrol gruplarına randomize edildiği Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında 6 haftanın sonunda kontrol grubuna göre 20 mg/kg/gün simvastatin grubunda prostat ağırlığının anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir (48). Zhang ve arkadaşları spontan hipertansif ratlarda simvastatinin serum IL-6 ve IGF-1 seviyelerini düşürerek, prostatın ultramikroskopik dokusunda düzelmeler sağladığı, BPH progresyon ve hiperplazisini önlediğini gösterdiler (48). Bazal ve kolumnar epitelyum hücrelerinin ödemli, heterokromatin yoğunluğu artışı, nükleus gaplarının genişlediği, mitokondri ve endoplazmik retikulumda olumlu değişiklikler olduğu ve bu olumlu etkinin özellikle 20 mg/kg/gün grubunda belirgin olduğu ortaya konulmuştur. Araştırmacılar simvastatinin prostatik hiperplazi ve progresyonu spontan hipertansif ratlarda inhibe ettiği ya da geciktirebileceğini göstermişlerdir. Bu et-

kilerin inflamatuvar ve büyüme faktörlerinin inhibe edilmesi yoluyla sağlandığı düşünülmektedir. İnflamasyonun BPH gelişiminde bir etken olduğu ve inflamasyonun önlenmesinin BPH gelişmesini engelleyebileceği düşünülebilir. Bir çalışmada NSAİİ kullanımının muhtemelen inflamasyonu önleyici etkisi nedeniyle BPH ve AÜSS (49), gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (49). Klinik çalışmalarda da benzer sonuçların elde edildiği ortaya konulmuştur. Yaşları 40–79 yıl arasında olan toplam 2447 olgunun [AUA semptom skoru >7, maksimum idrar akış hızı (Q max) <12 mL/s, prostat volümü >30 ml] incelendiği retrospektif bir çalışmada statin kullanımının AÜSS başlangıcı, Q max ve prostat volümü ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (50). Kısa dönemli statin tedavisinin BPH ve lipidemisi olan olgularda Uluslar arası Prostat Semptom Skoru (IPSS), prostat volümü ya da PSA seviyeleri üzerine olumlu etkilerinin olmadığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada >50 yaş, IPSS skoru 9–19, total prostat volümü >40 mL, ve serum PSA düzeyi >1.5 ng/mL olan olgular lipidemisi olan ve olmayanlar olmak üzere iki gruba randomize edilmişlerdir (51). Lipidemisi olan BPH'lı 18 olguya lovastatin 80 mg ve finasterid, lipidemisi olmayan 15 olguya sadece finasterid tedavisi verilmiş ve bu olgular 4 dört ay boyunca izlenmiştir. Bu kısa sürede tedavinin yukarıda sayılan hiçbir parametreye anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Faz 2 çift kör randomize plasebo kontrollü bir klinik çalışmada 50 yaş ve üzeri IPSS skoru 13 ve üzeri, prostat volümü 30 cc ve üzeri, Q max değeri ise 5–15 ml/sn arası olan yüksek lipid düzeyi nedeniyle atorvastatin 80 mg (n=176) ve plasebo (n=174) gruplarına ayrılarak yaklaşık 6 ay boyunca incelenmişlerdir (52). Bu çalışmada serum lipid (LDL) seviyesi 100–190 mg/dl arası olgularda lipid seviyeleri azalmasına rağmen BPH ve prostat volümü üzerine anlamlı etki saptanmadığı belirtilmektedir. Genel olarak diğer çalışmalarda da simvastatin tedavisinin %38–40 oranında klinik anlamlı cevaba neden olduğu gösterilmiştir (53). İtalya'da yapılan bir çalışmada kolesterol düşürücü ajan verilmesiyle %40'a varan oranlarda BPH hastalarında anlamlı klinik sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (53). PSA seviyeleri ve prostat volümünde anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (54). Bundan başka, Boston çalışma grubunun statin kullanan 60 yaş üzeri olguları inceledikleri bir araştırmada bu ilaçların kullanımının mesane boşaltım semptomları, üriner retansiyon, alt üriner sistem obstüksiyonu ile ters orantılı etki ettiği gösterilmiştir (55). Bir başka retrospektif ça-

İşmada 50–69 yaş arası 2003–2008 yılları arasında 653 erkek olgu incelenmiştir, İki gruba ayrılan olgulardan ilk grupta oral statinlerle tedavi olanlar diğer grupta ise statin almayanlar yer almıştır (56). İki grubun yaş, IPSS, Qmax ve prostat volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir. Toplam 5 yıllık takip sonrasında özellikle ilk grupta daha fazla olmak üzere IPSS skorlarında düzelme saptanmıştır. BPH tanılı 791 olgunun incelendiği diğer bir çalışmada (57) olgular grup A, α -bloker; grup B, α -bloker+statin; grup C, α -bloker+dutasterid ve grup D ise α -bloker+statin+dutasterid olacak şekilde 4 gruba ayrılarak bir yıl boyunca incelenmiştir. Bir yılın sonunda grup A'da PSA seviyesinde %1.3, prostat volümünde ise %1 artış saptanmıştır. Grup B ise PSA ve prostat volümünde sırasıyla %4.3 ve %1.8 azalma göstermiştir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grup C'de PSA ve prostat volümünde sırasıyla %49.1 ve %22.9 oranlarında saptanan azalmaların Grup D'de aynı değerler için sırasıyla %51.6 ve %24.5 oranlarında olduğu tespit

edilmiştir. Ancak grup C ve grup D arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre çoklu değişkenli analizlerde bir yılın sonunda prostat volümlerinde düşme statin kullananlarda kullanmayanlara göre 14.8 kat daha fazla saptanmıştır (57). Statin kullanımı ile PSA seviyelerindeki düşme arasındaki ilişkinin nispeten daha sınırlı sayıdaki çalışmada araştırıldığı anlaşılmaktadır. Buna göre yaşa bağlı PSA'nın azaldığı görülmektedir. Müller ve arkadaşlarının çalışmasında statin tedavisi alan BPH'lı olgularda birinci yıl sonunda PSA seviyeleri %4.1 ve prostat volümü ise 2 yılda %4 azalmıştır (58). Burada PSA seviyelerindeki azalmanın LDL-C seviyelerindeki azalma ile korele olduğu belirtilmektedir. Buna göre LDL-C seviyesindeki her %10'luk azalmanın PSA seviyesinde %1.64'lük azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (54). Bu ilişkiye göre statin tedavisinin prostat biyolojisini değiştirebileceği düşünülmesi olmuştur. Yine statinlerin kolesterol metabolizmasını etkileyerek intraprostatik androjenleri ve PSA seviyelerini düşüreceği akla uygun gelmektedir.

Kaynaklar

1. Parsons JK, Bergstrom J, Silberstein J, Barrett-Connor E. Prevalence and characteristics of lower urinary tract symptoms in men aged \geq 80 years. *Urology*. 2008;72:318–321.
2. Robertson C, Link CL. The impact of lower urinary tract symptoms and comorbidities on quality of life: the BACH and UREPIK studies. *BJU Int*. 2007;99:347–54.
3. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology*. 1998;51:428–36.
4. Girman CJ, Jacobsen SJ, Rhodes T, Guess HA, Roberts RO, Lieber MM. Association of health-related quality of life and benign prostatic enlargement. *Eur Urol*. 1999;35:277–84.
5. Türkiye Sağlıklı beslenme ve hareketli hayat Programı (2010–2014). TC. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara.2011
6. Çıtlı R, Önder Y, Eğri M. Yetişkinlerde obezite epidemiyolojisi. Bölüm 2. 11–28.Obezite ile ilişkili hastalıklar ve tedavileri. Editörler; Şahin Ş, Erdemir F, Çelik A, Okan İ, Kutlutürk F. 2015;Tokat. 1. Baskı.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539–53.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356–9.
9. Park YW, Kim SB, Kwon H, Kang HC, Cho K, Lee KI, Kim YJ, Lee JH. The relationship between lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and the number of components of metabolic syndrome. *Urology*. 2013;82(3):674–9.
10. Zhang X, Zeng X, Liu Y, Dong L, Zhao X, Qu X. Impact of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia in elderly Chinese men. *Urol Int*. 2014;93(2):214–9.
11. Zou C, Gong D, Fang N, Fan Y. Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients. *World J Urol*. 2016;34(2):281–9.
12. Ozden C, Ozdal OL, Urgancioglu G. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2007;51(1):199–206.
13. Parsons JK, Bergstrom J, Barrett-Connor E. Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men. *BJU Int*. 2008;101(3):313–8.
14. 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.
15. Burke JP, Rhodes T, Jacobson DJ. Association of anthropometric measures with the presence and progression of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol*. 2006;164:41–6.
16. Meigs JB, 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;54:935–44.
17. Temml C, Obermayr R, Marszalek M, Rauchenwald M, Madersbacher S, Ponholzer A. Are lower urinary tract symptoms influenced by metabolic syndrome? *Urology*. 2009;73:544–8.
18. Sarma AV, Burke JP, Jacobson DJ. Associations between diabetes and clinical markers of benign prostatic hyperplasia among community-dwelling Black and White men. *Diabetes Care*. 2008;31:476–82.
19. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhauser ML, Weiss N, Goodman P. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol*. 2007;177(4):1395–400.
20. 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.
21. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol*. 2016;13(2):108–19.
22. Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, De Gouvello A, Desgrandchamps F. Association between metabolic syndrome and severity of lower urinary tract symptoms: an observational study in a 4,666 European men cohort. *BJU Int*. 2014;17. doi: 10.1111/bju.12931.
23. Joseph MA, Harlow SD, Wei JT. Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. *Am J Epidemiol*. 2003;157:906–14.
24. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*.

- 2006;91:2562–8.
25. Mitropoulos D, Ploumidou K, Kyroudi-Voulgari A et al (2003) Hypercholesterol diet alters serum lipid profile and ventral prostate structure in rats. *Eur Urol Suppl* 2(1):20
 26. Ribeiro DL, Pinto ME, Maeda SY, Taboga SR, Góes RM. High fat-induced obesity associated with insulin-resistance increases FGF-2 content and causes stromal hyperplasia in rat ventral prostate. *Cell Tissue Res.* 2012;349(2):577–88.
 27. Gacci M, Vignozzi L, Sebastianelli A, Salvi M, Giannesi C, De Nunzio C, Tubaro A, Corona G, Rastrelli G, Santi R, Nesi G, Serni S, Carini M, Maggi M. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *ProstateCancer Prostatic Dis.* 2013;16(1):101–6.
 28. Sciarra A, Di Silverio F, Salciccia S, Aufran Gomez AM, Gentilucci A, Gentile V. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *Eur Urol.* 2007;52:964–72.
 29. Lucia MS, Lambert JR. Growth factors in benign prostatic hyperplasia: basic science implications. *Curr Urol Rep.* 2008;9:272–8.
 30. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol.* 2006;164:760–8.
 31. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts BPH-associated prostate inflammation. *Prostate.* 2013;73(8):789–800.
 32. Robert G, Descazeaud A, Nicolajew N, Terry S, Sirab N, Vacherot F. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate.* 2009; 69(16):1774–80.
 33. Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. 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):27–33.
 34. Schenk JM, Kristal AR, Neuhaus ML, Tangen CM, White E, Lin DW, Kratz M, Thompson IM. Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol.* 2010;171(5):571–82.
 35. Fibbi B, Penna G, Morelli A. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Androl.* 2010;33(3):475–88.
 36. Pace G, Di Massimo C, De Amicis D, Vicentini C, Ciancarelli MG. Inflammation and endothelial activation in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2011;37(5):617–22.
 37. Rodríguez-Berriguete G, Prieto A, Fraile B. Relationship between IL-6/ERK and NF- κ B: a study in normal and pathological human prostate gland. *Eur Cytokine Netw.* 2010;21(4):241–50.
 38. Stoekenbroek RM, Boekholdt SM, Fayyad R, Laskey R, Tikkanen MJ, Pedersen TR, Hovingh GK; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study Group. High-dose atorvastatin is superior to moderate-dose simvastatin in preventing peripheral arterial disease. *Heart.* 2015;101(5):356–62.
 39. Puccetti L, Acampa M, Auteri A. Pharmacogenetics of statins therapy. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2007;2(3):228–36.
 40. Selwyn AP. Antiatherosclerotic effects of statins: LDL versus non-LDL effects. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9(4):281–5.
 41. Heo JH, Song D, Nam HS, Kim EY, Kim YD, Lee KY, Lee KJ, Yoo J, Kim YN, Lee BC, Yoon BW, Kim JS; EUREKA Investigators. Effect and Safety of Rosuvastatin in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke.* 2016;18(1):87–95.
 42. Dworacka M, Krzygagórska E, Wesołowska A, Zharmakhanova G, Iskakov S, Dworacki G. Circulating monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) and angiogenin in type 2 diabetic patients treated with statins in low doses. *Eur J Pharmacol.* 2014;740:474–9.
 43. Solomon KR, Freeman MR. Do the cholesterol-lowering properties of statins affect cancer risk? *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(4):113–21.
 44. Rees RW, Foxwell NA, Ralph DJ, Kell PD, Moncada S, Celtek S. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2517–22.
 45. Watts KL, Spiteri MA. Connective tissue growth factor expression and induction by transforming growth factor- β is abrogated by simvastatin via a Rho signaling mechanism. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;287:1323–32.
 46. Padayatty SJ, Marcelli M, Shao TC, Cunningham GR. Lovastatin-induced apoptosis in prostate stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1434–1439.
 47. Rao S, Porter DC, Chen X, Herliczek T, Lowe M, Keyomarsi K. Lovastatin-mediated G1 arrest is through inhibition of the proteasome, independent of hydroxymethyl glutaryl-CoA reductase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:7797–7802.
 48. Zhang X, Shen F, Dong L, Zhao X, Qu X. Influence and pathophysiological mechanisms of simvastatin on prostatic hyperplasia in spontaneously hypertensive rats. *Urol Int.* 2013;91(4):467–73.
 49. Gorgel SN, Sefik E, Kose O, Olgunelma V, Sahin E. The effect of combined therapy with tamsulosin hydrochloride and meloxicam in patients with benign prostatic hyperplasia symptoms and impact on nocturia and sleep quality. *Int Braz J Urol.* 2013;39(5):657–62
 50. St Sauver JL, Jacobsen SJ, Jacobson DJ. Statin use and decreased risk of benign prostatic enlargement and lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2011;107(3):443–50.
 51. Stamatou 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;34:555–61.
 52. Mills IW, Crossland A, Patel A, Ramonas H. Atorvastatin treatment for men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. *Eur Urol.* 2005;52(2):503–9.
 53. 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;43(4):279–82.
 54. Hamilton RJ, Goldberg KC, Platz EA. The influence of statin medications on prostate-specific antigen levels. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(21):1511–8.
 55. Hall SA, Chiu GR, Link CL. Are statin medications associated with lower urinary tract symptoms in men and women? Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Ann Epidemiol.* 2011;21(3):149–55.
 56. Yang MG, Zheng ZD, Lin HL, Zhuang ZM, Lin TQ. Oral medication of statins retards the progression of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2014;20(9):798–802.
 57. Lee SH, Park TJ, Bae MH, Choi SH, Cho YS, Joo KJ, Kwon CH, Park HJ. Impact of treatment with statins on prostate-specific antigen and prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol.* 2013;54(11):750–5.
 58. Muller R, Gerber L, Moreira D, Andriole G, Parsons JK, Fleshner N. Statins slow prostate growth: Results from the reduction by dutasteride of cancer events (REDUCE) trial [abstract]. *J Urol.* 2012;187 4 Suppl:e no. 1249