



# Aterosklerozun Erken Dönemi ile Benign Prostat Hiperplazi Arasındaki İlişkinin Karotis İntima Media Kalınlığı Kullanılarak Değerlendirilmesi

Turhan Turan<sup>1</sup>, Ahmet Çağrı Aykan<sup>1</sup>, Tayyar Gökdeniz<sup>2</sup>, Hasan Rıza Aydın<sup>3</sup>, Ali Rıza Akyüz<sup>1</sup>, Hasan Turgut<sup>3</sup>, Yılmaz Ofuoğlu<sup>3</sup>, İlker Gül<sup>4</sup>, Selim Kul<sup>1</sup>, Alimdar Şimşek<sup>5</sup>, Ali Tüten<sup>5</sup>, Ayça Ata Korkmaz<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

<sup>2</sup> Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

<sup>3</sup> Akçaabat Haçkalı Baba Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

<sup>4</sup> Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup> Akçaabat Haçkalı Baba Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

## ÖZET

**Giriş:** Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlı erkeklerde en sık görülen hastalıktır. BPH'nin ateroskleroz ile ilişkisi bilinmesine karşın; subklinik ateroskleroz ile ilişkisi henüz değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızın amacı, bu ilişkinin karotis intima media kalınlığı (KİMK) kullanılarak araştırılmasıydı.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya, 50-65 yaş arasında 50 BPH hastası ve BPH'si olmayan 50 erkek hasta kontrol denediği dahil edildi. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS)'nin değerlendirilmesinde kullanılan, uluslararası prostat semptom skoruna (IPSS) göre, hastalar hafif-orta AÜSS (IPSS < 20, n= 33 hasta) ve ciddi AÜSS (IPSS ≥ 20, n= 17 hasta) gruplarına ayrıldı. KİMK ve diğer parametreler açısından gruplar karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, BPH grubunda KİMK önemli düzeyde yüksekti (sırasıyla,  $0.73 \pm 0.2$  vs.  $0.97 \pm 0.3$ ,  $p < 0.001$ ). Ayrıca, yalnızca hastaları kapsayan alt grup analizinde, hafif-orta AÜSS grubuna göre ciddi AÜSS grubunda da CIMT önemli düzeyde yüksekti (sırasıyla,  $0.84 \pm 0.2$  vs.  $1.22 \pm 0.3$ ,  $p < 0.001$ ). KİMK ve IPSS arasında önemli derecede pozitif korelasyon vardı. Multivariate regresyon analizinde KİMK ve HDL kolesterol BPH'nin bağımsız göstergeleri olarak bulundu.

**Sonuç:** Subklinik ateroskleroz ve BPH aynı etiopatogenik faktörleri paylaşıyor olabilir. Bu nedenle benzer yaş grubundaki erkeklerde, BPH ve alt üriner sistem semptomları, aterosklerotik yükün göstergesi olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Benign prostat hiperplazisi; subklinik ateroskleroz; karotis intima media kalınlığı

## Assessment of Relationship Between Subclinical Atherosclerosis and Benign Prostate Hyperplasia Using Epicardial Fat Thickness and Carotid Intima-Media Thickness

### ABSTRACT

**Introduction:** Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common disorder in elderly men. Although the relationship between atherosclerosis and BPH is known, the association between subclinical atherosclerosis and BPH has not yet been investigated. The aim of our study was to assess this relationship using carotid intima-media thickness (CIMT).

**Patients and Methods:** Fifty patients with BPH and 50 control subjects without BPH of ages 50-65 years were enrolled. According to the international prostate symptom score (IPSS), which is used for the evaluation of LUTS, patients were divided into mild-moderate (IPSS < 20 point, n= 33 patients) and severe groups (IPSS ≥ 20 point, n= 17 patients). CIMT was evaluated using ultrasonography. The relationship between CIMT and other parameters were analysed.

**Results:** CIMT was significantly higher in BPH group ( $p = 0.02$ ). In addition, it was significantly higher in severe LUTS group in subgroup analyses, which included only patients ( $1.22 \pm 0.3$  vs.  $0.84 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$ ). There was a positive correlation between CIMT and IPSS ( $r = 0.745$ ,  $p < 0.001$ ). CIMT and HDL cholesterol were found to be independent predictors of BPH in multivariate analysis.

**Conclusion:** Subclinical atherosclerosis and BPH may share common aetiopathogenic factors. Therefore, BPH and lower urinary tract symptoms may be indicators of atherosclerotic burden in men of the same age group.

**Key Words:** Benign prostatic hyperplasia; subclinical atherosclerosis; carotid intima-media thickness

### Yazışma Adresi

Turhan Turan

E-posta: drtt61@gmail.com

Geliş Tarihi: 02.03.2016

Kabul Tarihi: 21.03.2016

@Telif Hakkı 2016 Koşuyolu Heart Journal metnine www.kosuyoluheartjournal.com web adresinden ulaşılabilir.

## GİRİŞ

Bening prostat hiperplazisi (BPH) ve alt üriner sistem semptomları (AÜSS) yaşlı erkeklerde en sık görülen patolojilerdir. Günümüzde, ortalama yaşam süresinin artmasıyla, bu sağlık probleminin maruz kalanlar daha da artmaktadır.

Üzerinde en çok durulan mekanizmalar, genetik yatkınlık ve hormonlar olsa da; BPH patofizyolojisi henüz aydınlatılmamıştır. Anormal kan akımı sonucu oluşan hipoksinin, stromal ve glandular yapılarda hiperplaziye yol açabileceği ileri sürülmüştür<sup>(1)</sup>. Obezite, diabetes mellitus (DM), metabolik sendrom, dislipidemi, yükselmiş açlık kan şekeri, BPH ve AÜSS riskini artırmaktadır<sup>(2,3)</sup>. Ayrıca, koroner arter hastalığı (KAH) ve periferik arter hastalığı (PAH) gibi aterosklerotik hastalıkların, BPH ve AÜSS ile ilişkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir<sup>(4,5)</sup>.

Karotis intima media kalınlığı (KİMK), aterosklerozun erken dönem bulgularını gösteren güvenli, ucuz ve doğru bir yöntemdir. Ayrıca KİMK, birçok çalışmada sistemik aterosklerotik yükü ve kardiyovasküler hastalık riskini yansıtan bir parametre olarak kabul edilmiştir<sup>(6,7)</sup>.

Günümüzde, BPH'nin aterosklerotik hastalıklar ile ilişkisini gösteren birçok veri olsa da; aterosklerozun, klinik düzeyde olmayan erken dönemi ile ilişkisi, henüz tam olarak değerlendirilmemiştir. Biz bu çalışmada, BPH ve AÜSS ile aterosklerozun erken dönemi arasındaki ilişkiyi KİMK kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Mart 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında 50-65 yaş arası, toplam 133 hasta değerlendirildi. Bilinen aterosklerotik hastalığı (serebrovasküler hastalık, KAH, PAH), metabolik sendromu, kronik böbrek yetmezliği ve prostat cerrahisi ya da kanseri öyküsü olan hastalar ile  $5\alpha$ -redüktaz inhibitörü veya  $\alpha$ -bloker kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle 33 hasta çalışmanın dışında bırakılarak; BPH/AÜSS olan 50 hasta ve 50 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hipertansiyon (HT), değişik ölçümlerde sistolik  $>140$  mmHg ve/veya diastolik  $>90$  mmHg tansiyon değerleri veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Hiperlipidemi (HL) total kolesterol  $>200$  mg/dL olması veya lipit düşürücü ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine oranlanmasıyla hesaplandı. Sigara kullanımı medikal öykü ile belirlendi. AÜSS, uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) kullanılarak belirlendi ve hastalar, IPSS değerine göre; hafif-orta AÜSS ( $<20$  puan) ve ciddi AÜSS ( $\geq 20$  puan) grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. Lipid paneli, kan şekeri ve böbrek fonksiyon testleri için hastalardan, sabah açken kan alındı. Glomeruler filtrasyon hızı (GFH) Cockcroft&Gault formülü kullanılarak hesaplandı. Çalışma için Helsinki bildirgesine uygun şekilde, lokal etik kurul onayı ve gönüllü onamı alındı.

## Ultrasonografik Ölçümler ve KİMK

KİMK ölçümü, B mod tomografik ultrason sistemi (Esaote Biomedica SpA, Italy) ve linear 7.5 MHz transducer kullanılarak, klinik verilerden habersiz, iki tecrübeli radyolog tarafından yapılmıştır. B mod görüntüleri, karotis arter hastalığı ultrasonografik değerlendirme klavuzuna uygun olarak elde edilmiştir<sup>(8)</sup>. Ölçümler, sağ ve sol ana karotis arterlerin ikiye ayrıldıkları noktanın 3 cm gerisinden, diyastolün sonunda yapıldı. Analiz için sağ ve soldan elde edilen KİMK'den büyük olanı kullanıldı.

## İstatistiksel Analiz

Bütün veriler SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak değerlendirildi. Parametrik veriler ortalama ve standart sapma, parametrik olmayan veriler ise ortanca ve değişim olarak verildi. Kategorik değişkenler % olarak gösterildi. BPH'nin bağımsız belirleyicisini bulmak için lojistik regresyon analizi yapıldı. KİMK ile IPSS arasındaki korelasyonun belirlenmesi için Pearson's korelasyon analizi kullanıldı. Ciddi AÜSS ve BPH'yi tahmin etmekte kullanılacak KİMK değeri Receiver-operating characteristic (ROC) curve analizi ile belirlendi. İstatistiksel anlamlılık  $p \leq 0.05$  olarak belirlendi.

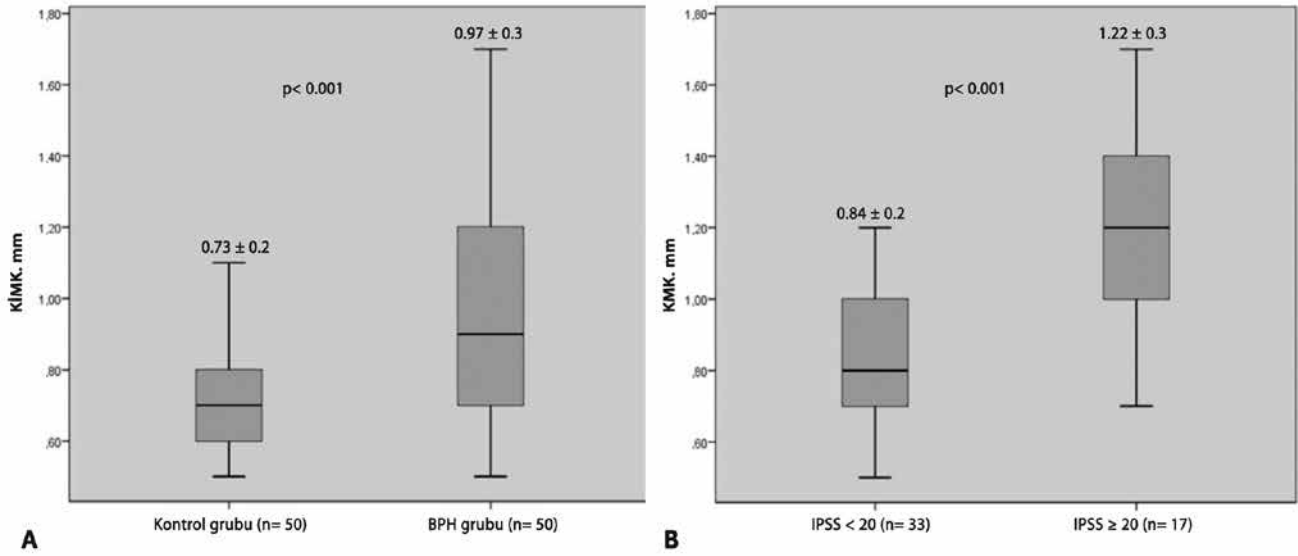
## BULGULAR

Tüm çalışma popülasyonunun, klinik, laboratuvar ve ultrasonografik verileri Tablo 1'de belirtilmiştir. BPH ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, KİMK ve HDL kolesterol BPH grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken (sırasıyla;  $0.97 \pm 0.3$  vs.  $0.73 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$  ve  $48.2 \pm 12.7$  vs.  $40.7 \pm 9.0$ ,  $p = 0.001$ ); GFH'nin, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi ( $82.1 \pm 23.4$  vs.  $93.4 \pm 22.1$ ,  $p = 0.03$ ). Diğer parametreler açısından iki grup arasında fark yoktu (Tablo 1, Şekil 1A).

**Tablo 1. Çalışma popülasyonunun klinik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri**

	BPH grubu (n= 50)	Kontrol grubu (n= 50)	p
Yaş, yıl	59 $\pm$ 6	57 $\pm$ 7	0.19
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	28.7 $\pm$ 4.4	28.6 $\pm$ 3.7	0.84
HT, n, (%)	19 (38%)	20 (40%)	1
Sigara kullanımı, n, (%)	16 (32%)	18 (36%)	0.83
HL, n, (%)	4 (8%)	5 (10%)	1
AKŞ, mg/dL	96.2 $\pm$ 16.7	102.2 $\pm$ 23.4	0.17
GFH, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	82.1 $\pm$ 23.4	93.4 $\pm$ 22.1	<b>0.03</b>
Total kolesterol, mg/dL	198.9 $\pm$ 40.2	188.6 $\pm$ 38.1	0.19
Trigliserid, mg/dL	136.8 $\pm$ 68.1	134.6 $\pm$ 80.1	0.88
HDL kolesterol, mg/dL	48.2 $\pm$ 12.7	40.7 $\pm$ 9.0	<b>0.001</b>
LDL kolesterol, mg/dL	123.2 $\pm$ 41.2	124.7 $\pm$ 34.9	0.85
KİMK, mm	0.97 $\pm$ 0.3	0.73 $\pm$ 0.2	<b>&lt; 0.001</b>

AKŞ: Açlık kan şekeri, VKİ: Vücut kitle indeksi, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.



**Şekil 1.** (A) Benign prostat hiperplazisi (BPH) grubu ve kontrol grubu arasında karotis intima media kalınlığının (KİMK) karşılaştırılması, (B) Alt üriner sistem semptomları hafif-orta [uluslararası prostat semptom skoru (IPSS < 2.0)] ve ciddi (IPSS ≥ 20) olan gruplar arasında KİMK karşılaştırılması.

**Tablo 2. Lojistik regresyon analizinde BPH'nin bağımsız belirleyicileri**

Parametre	Multivariate p değeri	Multivariate OR	%95 CI
HL	p= 0.59	1.59	0.30-8.50
HDL	p= 0.006	1.07	1.02-1.13
KİMK	p< 0.001	64.74	7.38-568.11

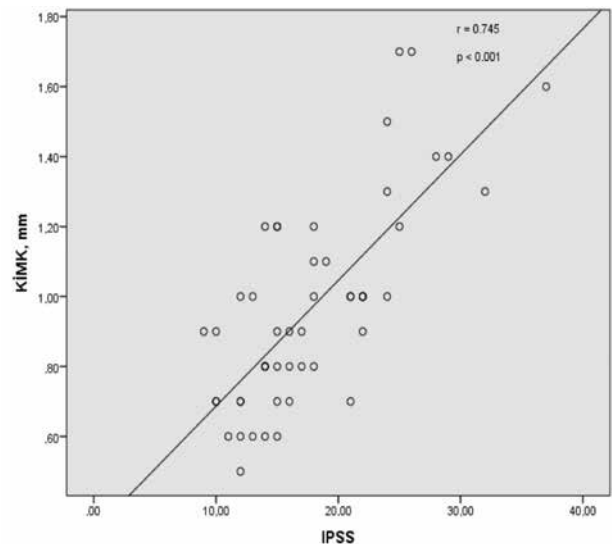
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HL: Hiperlipidemi, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, BPH: Benign prostat hiperplazisi.

Multivariate lojistik regresyon analizinde, KİMK ve HDL kolesterolün BPH'nin bağımsız belirleyicileri olduğu tespit edildi (sırasıyla; olasılık oranı: 64.7, %95 güven aralığı, 7.38-568.11, p< 0.001 ve olasılık oranı: 1.07, %95 güven aralığı, 1.02-1.13, p= 0.006) (Tablo 2). BPH hastaları, IPSS değerine göre; hafif-orta AÜSS (< 20 puan) ve ciddi AÜSS (≥ 20 puan) grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. Ciddi AÜSS grubunda KİMK istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (0.84 ± 0.2 vs. 1.22 ± 0.3, p< 0.001). Diğer parametreler açısından iki grup arasında fark yoktu (Tablo 2, Şekil 1B). Pearson's korelasyon analizinde, KİMK ile IPSS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon izlendi (r= 0.745, p< 0.001) (Şekil 2). ROC curve analizinde, 0.95 mm KİMK, %88 duyarlılık ve %73 özgüllük ile ciddi AÜSS hastalarını tahmin edebileceği (AUC: 0.853, %95 güven aralığı, CI 0.742-0.964, p< 0.001) ve 0.85 mm KİMK, %60 duyarlılık ve %82 özgüllük ile BPH'yi tahmin edebileceği (AUC: 0.76, %95 güven aralığı, CI 0.663-0.851, p< 0.001) belirlendi (Şekil 3A,B).

## TARTIŞMA

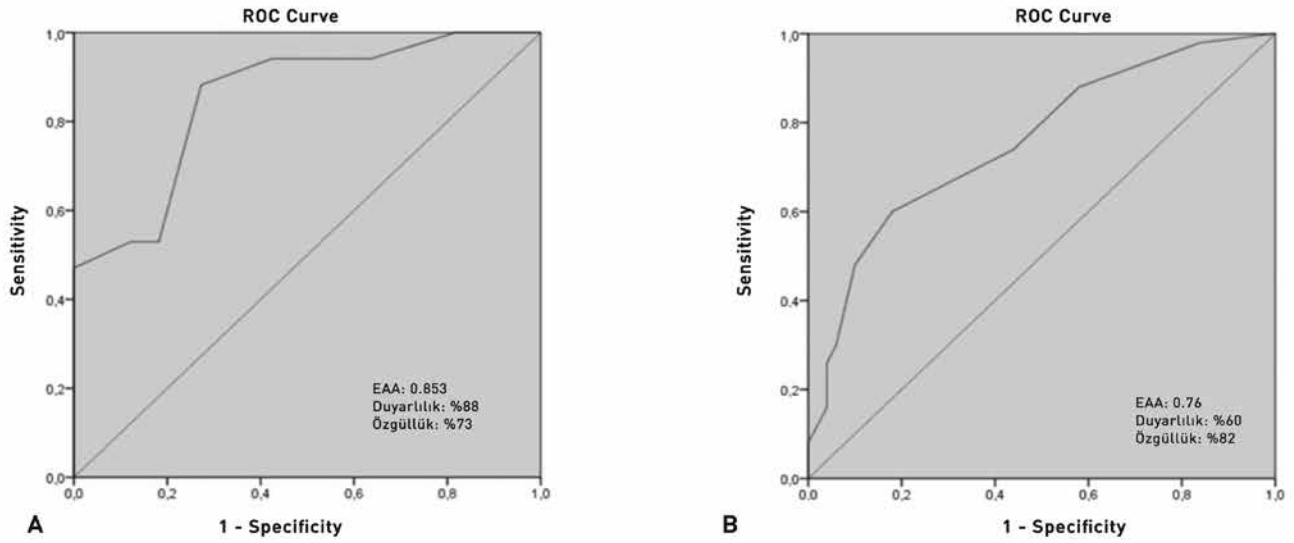
Çalışmamız, KİMK'nin BPH hastalarında önemli düzeyde yüksek olduğunu ve BPH'nin bağımsız belirleyicisi olduğunu; ayrıca ciddi AÜSS ve yüksek IPSS ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

BPH, yaşlı erkeklerde en sık görülen malign olmayan proliferatif hastalıktır. Bu hastalık prostat dokusunun büyümesi sonucu ortaya çıkan alt üriner sistem semptomlarına yol açar.



**Şekil 2.** Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ile uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) arasındaki ilişki.

Yüksek prevalansına karşın, hastalığın patofizyolojisi belirsizdir; ancak multi faktörial olduğu düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, BPH'nin metabolik sendromun bir parçası olduğunu düşündürecek şekilde; DM, HT, HL ve ateroskleroz



Şekil 3. Sensitivite-Spesifisite grafiği. (A) Ciddi alt üriner sistem semptomları ve (B) benign prostat hiperplazisi varlığını öngörmeye karotis intima media kalınlığı (KIMK).

Tablo 3. Alt üriner sistem semptomlarına göre gruplanan hastaların karşılaştırılması

	Hafif-orta AÜSS (IPSS < 20), n= 33	Ciddi AÜSS (IPSS ≥ 20), n= 17	p
Yaş, yıl	59 ± 6	60 ± 5	0.85
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	28.0 ± 3.9	30.0 ± 5.1	0.17
HT, n, (%)	11 (33%)	8 (47%)	0.37
Sigara kullanımı, n, (%)	10 (30%)	6 (35%)	0.76
HL, n, (%)	1 (3%)	3 (18%)	0.11
AKŞ, mg/dL	95.4 ± 18.6	97.6 ± 12.8	0.64
GFH, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	81.1 ± 23.0	83.9 ± 24.8	0.7
Total kolesterol, mg/dL	193.4 ± 35.4	209.6 ± 47.4	0.22
Trigliserid, mg/dL	133.7 ± 70.1	142.8 ± 65.9	0.65
HDL kolesterol, mg/dL	48.6 ± 14.1	47.3 ± 9.8	0.72
LDL kolesterol, mg/dL	117.4 ± 39.0	134.6 ± 44.1	0.18
KİMK, mm	0.84 ± 0.2	1.22 ± 0.3	< 0.001

AKŞ: Açlık kan şekeri, AÜSS: Alt üriner sistem semptomları, VKİ: Vücut kitle indeksi, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, IPSS: Uluslararası prostat semptom skoru, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

ile yakın ilişkisi gösterilmiştir<sup>(2,3)</sup>. Hammarsten ve arkadaşları, AÜSS olan BPH hastalarında yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastalarda olmayanlara göre daha hızlı yıllık prostat büyüme hızı olduğunu göstermişlerdir<sup>(9)</sup>. Koroner ve periferik arter hastalığının BPH ve AÜSS ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>(4,5)</sup>. Robert ve arkadaşları, transüretral rezeksion veya açık prostatektomiden elde edilen prostat dokularında yaptıkları bir çalışmada, BPH hastalarında prostat dokusunda artmış makrofaj ve T-lenfosit infiltrasyonu olduğunu göstermişlerdir<sup>(10)</sup>. Çok sayıda, farklı proinflatuvar sitokin BPH'de upregüle

olur. Prostat stroma hücrelerinden salınarak, prostat dokusunda proliferasyona neden olan IL-6 ve IL-8 BPH'de inflamasyona katkıda bulunabilir<sup>(11)</sup>. Penna ve arkadaşları, seminal IL-8 düzeylerinin AÜSS ve IPSS ile pozitif olarak korele olduğunu göstermişlerdir<sup>(12)</sup>.

Karotis intima media kalınlığı, invaziv işlem gerekmeksizin ultrasonografi ile kolayca ölçülebilen, endoteldeki bozulmayı, aterosklerozun erken aşamalarını dahi yansıtabilen ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi kanıtlanmış basit bir tanı yön-

temidir<sup>(13)</sup>. Endotel disfonksiyonu (ED), erken aşamalar dahil olmak üzere aterosklerozun önemli bir belirteci olarak kabul edilmiştir. Sağlam endotel dokusu anti-aterojenik özellikte olup; ED aterosklerotik süreci başlatan primer patoloji olabilir<sup>(14)</sup>. Ayrıca ED vasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar. Nitrik oksit salınışında azalma veya reaktif oksijen radikallerinde artmaya neden olan bir dengesizlik endotel disfonksiyonunu tetikleyebilir<sup>(15)</sup>. Bostan ve arkadaşları stabil KAH olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, trimetazidin tedavisinin, kardiyak metabolizma değişikliği sonucu, serbest oksijen radikal oluşumunu ve inflamasyonu azaltarak egzersiz parametrelerinde iyileşmeye neden olduğunu rapor ettiler<sup>(16)</sup>. Creager ve arkadaşları, reaktif oksijen radikallerinin protein kinaz C'yi aktive ederek, nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini azalttığını göstermişlerdir<sup>(17)</sup>. Prostat dokusunda azalmış NO/NOS aktivitesinin, artmış düz kas proliferasyonuna ve sonuçta AÜSS'ye neden olabileceği daha önce gösterilmiştir<sup>(18)</sup>. Takeda ve arkadaşları prostat dokusunda yaptıkları çalışmada NO'nun prostat glandında düz kas relaksasyonunda önemli rolü olduğunu ve bozulmuş NO aktivitesinin işeme disfonksiyonuna katkıda bulunarak AÜSS'ye neden olabileceğini rapor etmişlerdir<sup>(19)</sup>.

Çalışmamızda önemli kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle çalışma popülasyonunu sınırlı olup; çalışmamız daha geniş hasta grubuyla yapılan çalışmalarla desteklenmelidir. Ayrıca, BPH hastalığının şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek, rektal ultrasonografi ve üroflowmetre (işeme testi) çalışılmamıştır. Son olarak aterosklerozla direkt ilişkili olabilecek prostat Doppler teknik donanım yetersizliği nedeniyle çalışmada kullanılmamıştır.

## SONUÇ

Subklinik ateroskleroz ve BPH aynı etiyopatogenik faktörleri paylaşıyor olabilir. Bu nedenle benzer yaş grubundaki erkeklerde BPH ve AÜSS, aterosklerotik yükün göstergesi olabilir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## YAZAR KATKISI

*Anafikir/Planlama:* TT, TG  
*Analiz/Yorum:* AÇA, HA, HT  
*Veri Sağlama:* TT, ARA, YO  
*Yazım:* TT, İG, SK, AT  
*Gözden Geçirme ve Düzeltme:* AŞ, AK, TT  
*Onaylama:* Tüm yazarlar

## KAYNAKLAR

1. 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;3:292-6.
2. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2562-8.
3. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *J Urol* 2007;178:395-401.
4. Thompson MM, Garland C, Barrett-Connor E, Khaw KT, Friedlander NJ, Wingard DL. Heart disease risk factors, diabetes and prostatic cancer in an adult community. *Am J Epidemiol* 1989;129:511-7.
5. Berger AP, Bartsch G, Deibl M, Alber H, Pachinger O, Fritsche G, et al. Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006;98:1038-42.
6. Touboul PJ, Grobbee DE, den Ruijter H. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:18-24.
7. Erkan H, Kırış G, Korkmaz L, Çavuşoğlu İG, Çelik Ş. Predictive value of nitrate-induced headache on atherosclerotic burden in patients with stable coronary artery disease. *Kosuyolu Heart J* 2016;19:12-6 Doi: 10.5578/khj.10343.
8. Joint committee with the guidelines subcommittee of the Japan Academy of Neurosonology for ultrasonic assessment of carotid artery disease and the subcommittee for research into methods of screening atherosclerotic lesions. Guidelines for ultrasonic assessment of carotid artery disease: Preliminary report. *Neurosonology* 2002;15:20-33.
9. Hammarsten J, Hoegstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39:151-8.
10. Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, Terry S, Sirab N, Vacherot F, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate* 2009;69:1774-80.
11. Fibbi B, Penna G, Morelli A, Adorini L, Maggi M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Androl* 2010;33:475-88.
12. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, Degli Innocenti S, Carini M, Giubilei G, 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;51:524-33.
13. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
14. Mullen MJ, Thorne SA, Deanfield JE, Jones CJ. Non-invasive assessment of endothelial function. *Heart* 1997;77:297-8.
15. Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:51-60.
16. Bostan C, Coşkun U, Koçuş Ç, Karacop E, Abacı O, Kaya A, et al. Effects of trimetazidine treatment on the lipoprotein-associated phospholipase A2 level and exercise parameters in patients with stable angina pectoris. *Kosuyolu Heart J* 2015;18:126-9.
17. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527-32.
18. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006;2:23-8.
19. Takeda M, Tang R, Shapiro E, Burnett AL, Lepor H. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology* 1995;45:440-6.