

# Prostat Kanserinde Androjen Baskılayıcı Tedavi: Yeni Kavramlar ve Endişeler

## Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: New Concepts and Concerns

Matthew R. SMITH<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Massachusetts General Hospital  
Cancer Center, Boston,  
Massachusetts, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Matthew R. Smith, MD, PhD,  
Massachusetts General Hospital  
Cancer Center, Yawkey 7038, 55  
Fruit Street, Boston MA 02114, USA  
Tel: +1 617 724 5257;  
fax: +1 617 726 4899;  
smith.matthew@mgh.harvard.edu

Current Opinion in Endocrinology,  
Diabetes & Obesity 2007, 14:247–254

Kısaltmalar  
GnRH gonadotropin-serbestleştirici hormon  
HDL yüksek dansiteli lipoprotein

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins  
1752-296X

**ÖZET Derlemenin amacı:** Bu derlemenin amacı, prostat kanseri nedeni ile androjen baskılayıcı tedavi gören erkeklerde, tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan osteoporoz, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara ilişkin yeni kavramlar ve bunların giderek daha iyi anlaşılması ile gündeme gelen endişeleri özetlemektir. **Son bulgular** Gonadotropin-serbestleştirici hormon agonistleri kemik döngüsünü hızlandırır, kemik mineral dansitesini azaltır ve kemiklerde kırık riskini arttırlar. Bifosfonatlar, selektif ve östrojen reseptör modülatörleri, androjen baskılayıcı tedavi sırasında kemik mineral dansitesini anlamlı derecede arttırlar. Halen devam eden randomize, kontrollü klinik çalışmalarda, bu durumdaki hastalarda denosumab, toremifen, ve zoledronik asidin kemik kırıklarını önlemedeki etkinliği araştırılmaktadır. Gonadotropin-serbestleştirici hormon agonistleri aynı zamanda yağ kitlesini artırır, insülin duyarlılığını azaltır ve serum lipoprotein düzeylerini yükseltirler. Ancak, klasik metabolik sendromda gözlenen durumun aksine, androjen baskılayıcı tedavi gören erkeklerde gözlenen fenotipin en belirgin özellikleri, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyinin yüksekliği ve daha fazla deri altında yağ birikmesidir. Gonadotropin-serbestleştirici hormon agonistleri, prostat kanseri olan erkeklerde diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili bulunmuşlardır. **Özet** Prostat kanseri olan erkeklerde androjen baskılayıcı tedavi, kemik kırığı, diabetes mellitus, ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Halen devam eden ve ilerisi için planlanmış olan çalışmalarda, tedavinin bu olumsuz yan etkilerini önleyecek yaklaşımların etkinliğinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyovasküler hastalık, diyabet, gonadotropin-serbestleştirici hormon agonistleri, obezite, osteoporoz, prostat kanseri

**ABSTRACT Purpose of review** The aim of this review is to summarize new concepts and concerns regarding treatment-related osteoporosis, diabetes, and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. **Recent findings** Gonadotropin-releasing hormone agonists increase bone turnover, decrease bone mineral density, and increase fracture risk. Bisphosphonates, selective androgen receptor modulators significantly increase bone mineral density during androgen deprivation therapy. Ongoing randomized controlled trials will assess efficacy of denosumab, toremifene, and zoledronic acid to prevent fractures in this setting. Gonadotropin-releasing hormone agonists also increase fat mass, decrease insulin sensitivity, and increase serum lipoproteins. In contrast to the classical metabolic syndrome, however, the phenotype of men during androgen deprivation therapy is characterized by increased high-density lipoprotein cholesterol and preferential accumulation of subcutaneous fat. Gonadotropin-releasing hormone agonists are associated with greater risk of incident diabetes and cardiovascular disease in men with prostate cancer. **Summary** Androgen therapy increases risk of fractures, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in men with prostate cancer. Current and planned studies will evaluate strategies to prevent these treatment-related adverse effects.

**Key Words:** Cardiovascular disease, diabetes, gonadotropin-releasing hormone agonists, obesity, osteoporosis, prostate cancer

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan prostat kanserli yaklaşık 2 milyon hastanın üçte bire yakını halen gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH) agonistleri ile tedavi edilmektedir. Metastatik prostat kanserinde GnRH agonistleri ile kronik tedavi esastır. Ek olarak, artık GnRH agonistleri, metastatik olmayan prostat kanserli pek çok erkeğin tedavisinde de rutin olarak yer almaya başlamıştır.<sup>1,2</sup> GnRH agonistleri, lokal olarak ilerleme göstermiş olan prostat kanserli erkeklerde sağkalım üzerinde olumlu etki yapar.<sup>3-6</sup> Bunların dışında, erken evre prostat kanserinin primer tedavisi ve hastalığın nüksünün tek bulgusunun yalnızca serum prostat spesifik antijen düzeyinde artış olduğu 'PSA-only' prostat kanserlerinin salvaj (kurtarma) tedavisinde GnRH agonistlerinin yarar ve zararları tam olarak belirlenmemiştir.<sup>7</sup> GnRH agonistlerinin tedavide giderek daha fazla kullanılmaya başlanmasıyla, tedavi ile ilişkili morbiditenin anlaşılması ve önlenmesi de önemli bir konu haline gelmiştir.

GnRH agonistleri ile tedavide varılmak istenen sonuç hipogonadizmdir. GnRH agonistleri, serum testosteron düzeyinde %95, serum östrojen düzeyinde ise %80 oranında azalmaya neden olurlar.<sup>8,9</sup> Hızlı ve ani başlangıç ve gonadal steroid eksikliğinin ağırlığı, GnRH agonistleri ile tedaviyi, ilerleyen yaşa bağlı olarak ortaya çıkan andropozdan ayırır.

GnRH agonistlerinin yol açtığı gonadal steroid eksikliğinin sonucunda ortaya çıkan yan etkiler arasında vazomotor al basması, libido kaybı, osteoporoz, yağ kitlesinde artış ve kas kitlesinde azalma yer alır.<sup>7</sup> Bu derlemede, prostat kanserli erkeklerde tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan osteoporoz, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde durulmaktadır.

## ERKEKLERDE OSTEOPOROZ

Osteoporoz erkeklerde de yaygın olarak görülen bir durumdur. ABD'de 2 milyon erkekte osteoporoz saptanmış olup 12 milyon erkek ise risk altındadır.<sup>10</sup> Saptanan tüm kalça kırığı olgularının üçte biri erkektir ve kalça kırığı sonrası mortalite oranı erkeklerde kadınlarda olduğundan daha yüksektir.<sup>11</sup>

Hipogonadizm, alkol bağımlılığı ve kronik glukokortikoid tedavisi, erkeklerde ortaya çıkan kazanılmış osteoporozun belli başlı nedenleridir.<sup>12</sup>

Bu üç neden, erkeklerde görülen osteoporoz vakalarının yaklaşık yarısından sorumludur. Hiperparatiroidi ve hipertiroidi ise daha nadir görülen erkek osteoporozu nedenleri arasındadır. Sigara kullanımı, gıdalarla düşük miktarda kalsiyum alınması, D vitamini eksikliği ve hareketsiz yaşam tarzı da erkekte osteoporoz riskine katkıda bulunur.<sup>13</sup> Son on yılda tedavi yaklaşımlarında meydana gelen belirgin değişimlerden dolayı, prostat kanseri nedeni ile androjen baskılayıcı tedavi, Amerikalı erkeklerde hipogonadizm ve osteoporozun önde gelen sebebi durumuna gelmiştir.

## ANDROJEN BASKILAYICI TEDAVİ VE KIRIK RİSKİ

Sağlık kayıtlarının temel alındığı 3 büyük çalışmanın sonuçları, GnRH agonistlerinin klinik kırık riskini arttırdığını ortaya koymaktadır.<sup>14-16</sup>

Medicare sağlık sigorta sisteminde kayıtlı bireyler arasından rastgele seçilen %5'lik bir örnek grubunda, prostat kanseri nedeni ile GnRH agonist tedavisi gören erkeklerde kırık riski, prostat kanseri olan ancak GnRH agonist tedavisi almayan kontrol grubundan daha fazla idi (risk oranı 1.4; %95 güven aralığı 1.16 – 1.70; P < 0.001).<sup>14</sup> Yaş, ırk, coğrafi bölge ve komorbidite için düzeltme yapıldıktan sonra da GnRH agonisti tedavisinin, kırık için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü.

Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar programı ve Medicare sağlık sigorta sistemi veritabanından elde edilen verilere göre, prostat kanseri nedeni ile androjen baskılayıcı tedavi (bilateral orşiyektomi ya da GnRH agonisti) gören erkeklerin %19.4'ünde kırık gözlenirken, androjen baskılayıcı tedavi yapılmayan erkeklerde bu oran %12.6 idi (P < 0.001).<sup>15</sup> Tedavinin süresi, kırık riski için bağımsız bir belirleyici idi. Dokuz ya da daha fazla doz GnRH agonisti alan erkeklerde, herhangi bir kırık için bağıl risk 1.45 olarak hesaplanmıştır (%95 güven aralığı 1.36 – 1.56).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 16 büyük sigorta şirketinin hastane ve eczane kayıtlarının veritabanından yararlanılarak yapılan bir çalışmada da kırık riskinin arttığı saptanmıştır.<sup>16</sup> GnRH agonisti alan erkeklerde herhangi bir kırık görülme oranı risk altındaki 100 kişi – yıl için 7.91 iken,

GnRH agonisti kullanmayanlarda 100 kişi – yıl için 6.55 bulundu (bağlı risk 1.21, %95 güven aralığı 1.09 – 1.34). Diğer faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra da GnRH agonisti tedavisinin kırık için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü. Aynı Şekilde hastanın yaŐı ve komorbidite de kırık için birer bağımsız risk faktörü idi.

Diğer geriye dönük çalışmalarda da prostat kanseri nedeni ile GnRH agonisti tedavisi gören erkeklerde klinik kırık riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>17-20</sup> Benzer Şekilde, bilateral orşiyektomi de prostat kanserli erkeklerde kırık riskini arttıran faktörler arasındadır.<sup>21,22</sup>

Metastatik hastalığa ve tedavinin yarattığı güçsüzlüğe bağlı olarak düşme riskinin artması, ve kemik mineral dansitesinde azalma gibi pek çok faktör, androjen baskılayıcı tedavi gören erkeklerde gözlenen yüksek fraktür riskine katkıda bulunabilir. Her ne kadar bu faktörlerin her birinin bağlı katkılarının ne olduğu net olarak ortaya konmamıŐ olsa da, kemik mineral dansitesinde tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler, prostat kanserli erkeklerde artan kırık riskini açıklamaya yeter.

### ■ ANDROJEN BASKILAYICI TEDAVİ SIRASINDA KEMİK MİNERAL DENSİTESİNDE OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

GnRH agonistleri prostat kanserli erkeklerde kemik mineral dansitesini anlamlı düzeyde azaltır.<sup>23-28</sup> Pek çok çalışmada, başlangıç tedavisi sırasında kalça ve omurların kemik mineral dansitesinde yılda %2-3 oranında azalma olduğu gözlenmiştir. Üstelik bu durum tedavi sırasında kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapılmasına ve sekonder osteoporoz nedenleri dikkatle ekarte edilmiŐ olmasına rağmen olmuŐtur.<sup>26,28</sup> Uzun süreli tedavi sırasında kemik mineral dansitesi düzenli olarak azalmaktadır.<sup>29,30</sup>

Prostat kanserli erkeklerin bazılarında androjen baskılayıcı tedavi sırasında osteoporoz geliŐirken bazılarında bu durum görülmez. Tedavi öncesinde prostat kanserli erkeklerin kemik mineral dansiteleri arasında fark vardır, bu farkın nedeni tepe kemik kitlesindeki bireysel farklılıklar ve her yetiŐkinde kemik kaybı hızının farklı olmasıdır. Bu nedenle, androjen baskılayıcı tedavi başlan-

gıcında bu erkeklerin osteoporoz gelişme riskleri de farklı olmaktadır. Tedaviye bağlı kemik kaybı hızı ve GnRH agonisti tedavisinin süresi de bireyler arasında farklılık gösterir.

### ■ HİPOGONADİZME BAĞLI KEMİK KAYBININ MEKANİZMALARI

GnRH agonistleri prostat kanserli erkeklerde kemik döngüsünü hızlandırır.<sup>24,26</sup> GnRH agonisti tedavisine baŐladıktan sonra osteoklast ve osteoblastik aktivitenin biyokimyasal belirteçleri giderek artar ve tedavinin 6. ayı civarında bir plato çizer.<sup>26</sup> GnRH agonistleri, paratiroid hormonunun etkisi ile oluşan osteoklast aktivasyonunu arttırırlar,<sup>31</sup> bu durum, iskelet sisteminin paratiroid hormonuna olan duyarlılığında oluşan değişikliklerin, hipogonadizme bağlı kemik kaybının patogeneziinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Östrojenler, normal erkeklerde kemik döngüsündeki iç dengenin sürdürülmesinde önemli bir rol oynarlar. Osteoblast ve osteoklastlarda östrojen reseptörleri bulunur.<sup>32,33</sup> Yaşlı erkeklerde serum östradiol düzeyleri, spinal kemik mineral dansitesi ile pozitif, vertebral kırık riski ile negatif korelasyon gösterir.<sup>34-36</sup> Östrojenler, erkekte hem kemik yapımı hem de kemik yıkımının düzenlenmesinde katkı sağlarlar.<sup>37,38</sup> Bunlara ek olarak, prostat kanserli erkeklerde östrojenler ile medikal kastrasyon yapıldığında kemik mineral dansitesi azalmaz,<sup>39</sup> osteoklastik aktivitenin biyokimyasal belirteçlerinin düzeyinde bir artış olmaz.<sup>40</sup>

### ■ HİPOGONADAL ERKEKLERDE OSTEOPOROZUN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Tablo 1’de, androjen baskılayıcı tedavi alan erkeklerde kemik kaybını önlemek için yapılan randomize, kontrollü klinik çalışmaların bulguları özetlenmiŐtir.

#### KALSİYUM VE D VİTAMİNİ

Ulusal Sağlık Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu, günlük toplam kalsiyum alımını 1200 ile 1500 mg aralığında tutabilmek için günde 400 IU D vitamini ve kalsiyum takviyesi alınmasını önermektedir.<sup>12</sup> AltmışbeŐ yaş ve üzerindeki kadın ve erkeklerde

**TABLO 1:** Gonadotropin-releasing hormon agonisti ile tedavi gören prostat kanserli erkeklerde kemik kaybını önlemek için yapılan randomize, kontrollü klinik çalışmalar

Çalışma	n	Çalışma grupları	Bulgular	12. ayda gruplar arası farklılıklar
Smith ve ark. [26]	47	Pamidronat tedavisi alan ve pamidronat almayan	Pamidronat kalça ve omurgada KMD arttırdı	Lomber omurlar: %3.8 (%1.8, 5.7) Tüm kalça: %2.0 (%0.7, 3.4)
Diamond ve ark. [45]	21	Pamidronat ve plasebo	Pamidronat kalça ve omurgada KMD arttırdı	Bildirilmemiş
Smith ve ark. [28]	106	Zoledronik asid ve plasebo	Zoledronik asid (12 haftada bir 4 mg) kalça ve omurgada KMD arttırdı	Lomber omurlar: %7.3 (%5.3, 8.8) Tüm kalça: %3.9 (%2.4, 5.0)
Michaelson ve ark. [46]	44	Zoledronik asid ve plasebo	Zoledronik asid (yilda bir) kalça ve omurgada KMD arttırdı	Lomber omurlar: %7.1 (%4.2, 10.0) Tüm kalça: %2.6 (%0.9, 4.3)
Smith ve ark. [29]	48	Raloksifen alan ve raloksifen almayan	Raloksifen kalçada KMD arttırdı	Lomber omurlar: %2.0 (- 0.2, 4.0) Tüm kalça: %3.7 (%2.0, 5.4)
Steiner [56]	46	Toremifen ve plasebo	Toremifen kalça ve omurgada KMD arttırdı	Bildirilmemiş

KMD, kemik mineral dansitesi.

diyete kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapıldığında, kalça ve omurlardaki kemik kaybının ılımlı düzeyde azaldığı ve kırık riskinin düştüğü bildirilmiştir.<sup>41</sup> GnRH agonisti tedavisi sırasında kalsiyum ve D vitamini takviyesi önerilir ancak kemik kaybını önlemek için yeterli değildir.

Günlük gıdalar ile yüksek miktarda (günde 2000 mg'ın üzerinde) kalsiyum alımı ile prostat kanseri riskinde artış arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>42,43</sup> Bunun, 25-hidroksivitamin D'nin aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşümünün azalmasına bağlı olarak aktif 1,25-dihidroksivitamin D düzeylerinin düşmesinden kaynaklandığı ifade edilmiştir.<sup>44</sup> Diyetle alınan kalsiyum ile prostat kanseri riski arasındaki bağlantı nedeniyle, takviye amacı ile verilen kalsiyumun, prostat kanserli hastalarda hastalığı ilerletici etki oluşturmasından endişe duyulmuştur. Ancak, diyetle alınan kalsiyum ya da önerilen günlük 1200 – 1500 mg kalsiyum alımı ile prostat kanseri riski arasında nedensel bir ilişki gösterilememiştir. Üstelik, androjen baskılayıcı tedavi sırasında kalsiyum ve D vitamini takviyesinin serumda 25-hidroksivitamin D ve 1,25-dihidroksivitamin D düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir.<sup>26</sup>

## BİFOSFONATLAR

Aralıklı olarak iv yoldan verilen pamidronat ya da zoledronik asid prostat kanserli hastalarda tedaviye

bağlı kemik kaybını önler.<sup>26,28,45</sup> Primer prostat kanserli 47 hastanın yer aldığı ileriye dönük bir çalışmada, her 12 haftada bir iv uygulanan 60 mg pamidronat, lomber omurların, tüm kalça kemiğinin ve trokanterin kemik mineral dansitesini anlamlı derecede arttırmıştır. Yine 21 prostat kanserli hastanın katıldığı diğer bir kontrollü klinik çalışmada, pamidronatın kemik mineral dansitesinde anlamlı iyileşmeler oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>45</sup>

Çok merkezli ve ileriye dönük bir çalışmada, lokal ilerleme gösteren ya da nüks prostat kanseri olan ve kemik metastazları olmayan 106 erkek hasta, randomize biçimde, 12 ay süre ile, androjen baskılayıcı tedavi ile birlikte 12 haftada bir 4 mg iv zoledronik asid ya da androjen baskılayıcı tedavi ile birlikte plasebo alacak şekilde 2 gruba ayrıldılar.<sup>28</sup> Zoledronik asidin kalça ve lomber omurlarda kemik mineral dansitesinde önemli artışa yol açtığı görüldü. Kalça ve lomber omurlar için gruplar arası fark sırası ile %3.9 ve %7.3 olarak saptandı. Yine yeni yayınlanan bir randomize plasebo kontrollü çalışmada, bir defa uygulanan 4 mg zoledronik asid, 1 yıl sonra kalça ve lomber omurların mineral dansitesinde anlamlı artışa yol açtı.<sup>46</sup> Gruplar arası farkların, yukarıda sözü edilen çok merkezli çalışmadakilere benzer olması, yılda bir zoledronik asid tedavisinin de daha sık uygulanan bir tedavi kadar etkili olduğunu düşündürmüştür.

**TABLO 2:** Gonadotropin-releasing hormon agonisti ile tedavi gören prostat kanserli erkeklerde kemik kırıklarının önlemek için yapılan randomize, kontrollü klinik çalışmalar

Çalışma	n	çalışma grupları	Sonlanım noktaları	çalışmanın durumu
Amgen	1468	Denosumab ve plasebo	Oluşan kemik kırıkları, KMD	Tamamlandı (4 / 2005)
GTx	1391	Toremifen ve plasebo	Oluşan kemik kırıkları, KMD	Tamamlandı (11 / 2005)
RTOG	1272	Zoledronik asid ve plasebo	Oluşan kemik kırıkları	devam ediyor

KMD, kemik mineral dansitesi; RTOG, Radyasyon tedavisi onkoloji grubu.

Radyasyon Tedavisi ve Onkoloji Grubunun halen devam etmekte olan bir çalışmasında, prostat kanserli erkeklerde zoledronik asid tedavisinin kırık riskine etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir (Tablo 2). Bir GnRH agonisti ile birlikte radyoterapiden oluşan bir neoadjuvan tedavi gören erken dönem prostat kanserli toplam 1272 hasta, randomize biçimde zoledronik asid tedavisi (3 ayda bir 4 mg iv) ya da plasebo gruplarına ayrılmıŐtır. Çalışmanın primer sonlanım noktaları olarak klinik fraktür gelişimi ve kemik mineral dansitesinde deęiŐim, seçilmiŐtir.

Prostat kanseri nedeni ile androjen baskılayıcı tedavi gören erkeklerde oral bifosfonatların osteoporozu önlemedeki etkinliğine ilişkin bilgiler daha az olmakla birlikte, mevcut bulgular oral bifosfonatların da kemik mineral dansitesini anlamlı düzeyde arttırdığını düşündürmektedir. Örneğin, prostat kanserli erkeklerin katıldığı randomize ve kontrollü bir çalışmanın n raporunda, oral alendronat tedavisinin kalça ve omurlarda kemik mineral dansitesini anlamlı düzeyde arttırdığı bildirilmiştir.<sup>47</sup>

### RANKL İNHİBİSYONU

RANK sinyal yolağı, osteoklastların aktivasyonunu, diferansiasyonunu, proliferasyonu ve apoptozunu düzenler.<sup>48</sup> Bu yolak, NF-B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), bunun reseptörü olan RANK ve onun tuzak reseptörü osteoprotegerinden (OPG) oluŐur. RANKL, RANK ile bağlanarak onu aktive eder. RANK, hücre membranını kateden bir transmembran reseptör olup hematopoietik kök hücreler ve osteoklastlarda bulunur. Kök hücrelerde RANK ekspresyonu, osteoklastların aktivasyonu, ve diferansiasyonu için gereklidir. Kemik yıkımını uyaran hormonlar ve diğer faktörler, kemik stroma hücreleri ve osteoblastlar da RANKL ekspresyonunu uyarır.

Denosumab, insanda RANKL ile bağlanan ve onu nötralize eden bir insan monoklonal antikordur. Menopozdan sonra kadınlara tek bir doz denosumab verildiğinde osteoklastik aktivitenin belirgin ölçüde (> %80) ve uzun süre (6 ay) baskılandığı görülmüŐtür.<sup>49</sup> AMG162, postmenopozal osteoporozun, kemik metastazları olan prostat kanserli erkekler ve meme kanserli kadınlarda tedavinin yol açtığı osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için henüz geliŐtirilme aŐamasında olan bir ilaçtır. Halen devam etmekte olan ve HALT PC olarak bilinen bir faz III alıŐmasında, GnRH agonisti alan prostat kanserli 1468 erkek hasta, randomize Şekilde 6 ayda bir subkutan uygulanacak denosumab ve plasebo gruplarına ayrıldılar. Çalışmanın primer sonlanım noktaları olarak vertebra cisimlerinde kırık ve kemik mineral dansitesinde deęiŐim, seçildi.

### ÖSTROJENLER

Bilateral orŐiyektomiler ya da GnRH agonistleri ile tedavide görülenin aksine, östrojen ile medikal kastrasyon yapılması osteoporozu yol amamaktadır. Prostat kanserli erkeklerin yer aldığı küçük ve randomize olmayan bir çalışmada, bilateral orşiyektomi ya da östrojen ile kastrasyonun kemik mineral dansitesi üzerine olan etkileri incelendi.<sup>39</sup> Bilateral orşiyektomi yapılan hastalarda kalça kemiğinin mineral dansitesinde 1 yılda %10'luk bir azalma görülürken, östrojen alanlarda bu oran yalnızca %1 idi. Tek kollu bir faz II çalışmasında, transdermal östrojen ile androjen baskılayıcı tedavi yapılan hastalarda kemik mineral dansitesinin arttığı izlendi.<sup>50</sup>

GnRH agonistleri ile tedavi gören erkeklerde östrojen replasman tedavisi osteoporozu önleyebilir ancak, kastrasyon uygulanmıŐ prostat kanserli erkeklerde östrojenin güvenliliği ve etkinliğine ilişkin olarak fazla bilgi yoktur. Metastatik olmayan prostat kanserli ve kastrasyon uygulanmıŐ 25

erkeklerde yapılan bir randomize ve kontrollü çalışmada, günde 1 mg östradiolün, 9 hafta sonunda, biyokimyasal osteoklastik aktivite belirteçlerinin düzeylerini anlamlı derecede azalttığı gözlemlendi.<sup>51</sup> Benzer bulgular, daha küçük bir kesitsel çalışmada da elde edildi.<sup>40</sup>

Günümüze kadar yapılan hiç bir kontrollü çalışmada, prostat kanserli erkeklerde östrojen ile medikal kastrasyon uygulamasının, kemik mineral dansitesi ya da kırık riski üzerine olan etkileri araştırılmamıştır. Yine benzer şekilde, kastrasyon yapılmış prostat kanserli erkeklerde östrojen replasman tedavisinin klinik sonuçlara etkisinin araştırıldığı kontrollü çalışmalar yoktur.

### SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

Raloksifen, kadınlarda osteoporozu önlemek ve tedavi etmek için onay almış bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Bu ajan kemikte östrojenin etkilerini taklit eder ancak diğer dokuların çoğunda uyarıcı etkisi yoktur.<sup>52</sup> Raloksifen, kadınlarda menopozun erken evrelerinde gözlenen kemik kaybını önler ve postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda vertebra kırığı riskini azaltır.<sup>53,54</sup> Açık etiketli ve 1 yıl devam eden bir çalışmada, metastatik olmayan prostat kanserli ve GnRH agonisti ile tedavi gören 48 hasta, günde 60 mg raloksifen alan ve almayanlar olarak 2 gruba ayrıldı.<sup>55</sup> Arka-ön lomber omurga ve proksimal femur kemik mineral dansitesi dual enerji X ışını absorpsiyometrisi ile ölçüldü. Raloksifenin, kalçanın kemik mineral dansitesini anlamlı derecede arttırdığı, omurganın kemik mineral dansitesini ise artırma eğiliminde olduğu gözlemlendi (Tablo 1). Yine aynı çalışmada raloksifen, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin düzeylerini düşürdü. Bu durum, raloksifenin, menopoz sonrası dönemde olan kadınlarda ve hipogonadal erkeklerde kemik mineral dansitesini benzer mekanizmalar ile arttırdığını düşündürdü.

Toremifen ise ilerlemiş meme kanseri olgularının tedavisi için onay almış bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Bu ajanın, prostat kanserinde androjen baskılayıcı tedavi ile ilişkili osteoporoz ve diğer komplikasyonların tedavisinde kullanımı için hazırlıklar devam etmektedir. Pros-

tat kanseri olan 46 erkeğin katıldığı ve 6 ay süren plasebo kontrollü bir çalışmada, GnRH agonisti alan olgular randomize biçimde toremifen ya da plasebo olmak üzere iki gruba ayrıldılar.<sup>56</sup> Toremifenin (60 mg / gün), kemik mineral dansitesini anlamlı derecede arttırdığı, ve sıcak basmalarını azalttığı görüldü. Halen devam etmekte olan bir faz III çalışmasında, prostat kanseri nedeni ile GnRH agonisti alan 1392 erkek randomize biçimde toremifen ya da plasebo olmak üzere iki gruba ayrılmış (Tablo 2). Çalışmanın sonlanım noktaları kemik mineral dansitesi değişiklikleri ve kemik kırıkları olarak belirlenmiştir. Toremifenin, kemikler dışındaki dokularda da olumlu etkileri olabileceği için, bu çalışmada serum lipid düzeylerinde ve sıcak basmalarının sıklığında oluşabilecek değişikliklerin de değerlendirilmesi planlanmaktadır.

### VÜCUT BİLEŞİMİNDE TEDAVİYE BAĞLI OLARAK OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

Androjenler erkekte vücut bileşiminin önemli belirleyicileridir. Serum testosteron düzeyleri ile kas kitlesi arasında pozitif, yağ kitlesi arasında negatif korelasyon vardır.<sup>57</sup> Yaşlanmaya, HIV infeksiyonuna ya da diğer kronik hastalıklara bağlı olarak hipogonadizm gelişen erkeklerde, testosteron replasman tedavisi, yağsız vücut kitlesini artırır.<sup>58-60</sup> Tümünde değilse de bazı çalışmalarda, testosteron replasman tedavisinin, hipogonadal erkeklerde yağ kitlesini azalttığı bildirilmiştir.<sup>58,61,62</sup>

Prostat kanserli erkeklerde GnRH agonistleri, yağsız vücut kitlesini anlamlı derecede azaltırken yağ kitlesini de artırır.<sup>27,63-66</sup> Örneğin, metastatik olmayan prostat kanserli erkeklerin yer aldığı ileriye dönük 2 çalışmada, 1 yıllık tedavinin sonunda GnRH agonistlerinin yağsız vücut kitlesini %2.7 ile %3.8 arasında azalttığını, yağ kitlesini ise %9.4 ile %11 arasında arttırdığını gördük.<sup>65,66</sup> Yağ kitlesinde tedaviye bağlı artışlar esas olarak deri altında yağ birikmesinden kaynaklanıyor gibi durmaktadır çünkü abdominal bölgedeki deri altı yağ tabakası artarken intra-abdominal yağda önemli değişiklik olmamıştır.<sup>65</sup>

Metastatik olmayan prostat kanserli 22 erkeğin yer aldığı 3 ay süren çalışmada, GnRH agonist-

leri ile tedavi ortalama yağ kitlesini %8.5 ( $P = 0.008$ ) arttırırken yağsız vücut kitlesini %2.6 azalttı ( $P = 0.003$ ).<sup>64</sup> Yine 3 ay süren diğer bir ileriye dönük çalışmada, metastatik olmayan prostat kanserli hastalarda GnRH agonistleri ile tedavi ortalama yağ kitlesini %4.3 ( $P = 0.002$ ) arttırdı, yağsız vücut kitlesini ise %1.4 azalttı ( $P = 0.006$ ).<sup>67</sup> Biri 3 ay, diğeri 12 ay süren bu 2 prospektif çalışmanın bulguları arasındaki benzerlik, vücut bileşimindeki değişimlerin, tedavinin erken dönemde ortaya çıkan yan etkileri olduğunu ve kısa dönem tedavilerde dahi klinik açıdan önemli olabileceğini düşündürmektedir. GnRH agonistleri ile tedavinin başlangıcında ve uzun dönemde vücut bileşiminde oluşan değişimler, yağ kitlesindeki artışın ve yağsız vücut kitlesindeki azalmanın sıklıkla GnRH agonisti tedavisinin erken döneminde olduğunu düşündürmektedir.<sup>30</sup>

### ANDROJEN BASKILAMA TEDAVİSİ VE İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, tipik olarak tip 2 diyabetiklerde görülen yaygın bir metabolik bozukluktur, diyabetik olmayan yetişkinler arasında prevalansı %20-25 arasındadır. Bu durum, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Yine insülin direnci kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili olan obezite, hipertansiyon, artmış trigliserid düzeyleri, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, vasküler endotelin hasarı ve işlevini görememesi gibi çok çeşitli bozukluklar ile ilişkili bulunmuştur. Bu metabolik bozukluklara topluca insülin direnci sendromu ya da metabolik sendrom denir.<sup>68,69</sup> Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık oranı, diğer hastalarda olduğundan belirgin derecede daha fazladır.<sup>69-71</sup>

GnRH agonisti tedavisi alan erkeklerin fenotipik özelliklerinin bazıları insülin direnci sendromu ile benzerlik gösterir. Yağ kitlesindeki artışa ek olarak GnRH agonistleri açlık plazma insülin düzeylerini de yükseltirler, Yüksek insülin düzeyleri de insülin direncinin bir göstergesidir.<sup>64</sup> Kısa dönem GnRH agonisti tedavisinin insülin duyarlılığı üzerine olan etkilerini daha iyi görebilmek için, diyabetik olmayan 25 nonmetastatik prostat

kanserli olguyu ileriye dönük olarak inceledik.<sup>72</sup> GnRH agonisti tedavisine başlamadan önce ve tedavinin başlangıcından 12 hafta sonra, oral glukoz tolerans testi yapıldı ve vücut bileşimi dual enerjili X ışını absorptiyometri tekniği ile incelendi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası tüm vücut bileşik insülin duyarlılığı indeksinde meydana gelecek değişiklikler idi.<sup>73</sup> Açlık plazma insülin düzeylerinin %26 oranında arttığı ( $P = 0.04$ ), tüm vücut bileşik insülin duyarlılığı indeksinin ise %11 oranında azaldığı ( $P = 0.04$ ) fark edildi. Açlık plazma glukoz düzeyleri değişmezken, glikozile hemoglobin düzeylerinde anlamlı artışlar olduğu görüldü.

Prostat kanserli erkeklerde GnRH agonistleri serum lipoprotein düzeylerinde de değişikliklere yol açarlar. Örnek verecek olursak, GnRH agonistleri ile tedavi gören metastatik olmayan prostat kanserli 26 yaşlı erkeğin katıldığı bir çalışmada, ortalama total kolesterol düzeyleri %10.6 oranında ( $P = 0.03$ ), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol %8.2 ( $P = 0.05$ ), ve trigliserid düzeyleri %26.9 oranında ( $P = 0.05$ ) artış gösterdi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri ise değişmedi.<sup>74</sup> Yine metastatik olmayan prostat kanserli olguların yer aldığı diğer bir ileriye dönük çalışmada, 12 haftalık tedaviden sonra serum total kolesterol, HDL kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri, sırası ile, %9.0, 11.3, ve 7.3 oranında artış gösterdi ve bu artışların tamamı anlamlı bulundu.<sup>65</sup> Yine aynı çalışmada, serum trigliserid düzeylerinin de %26.5 oranında anlamlı bir artış gösterdiği belirlendi.

Vücut yağ kitlesi, insülin direnci ve serum lipoprotein düzeylerinde anlamlı değişimlerin gözlemlendiği bu ileriye dönük çalışmaların bulguları ile uyumlu olarak, bazı küçük kesitsel çalışmalarda da, prostat kanseri nedeni ile GnRH agonistleri ile tedavi gören erkeklerde tipik metabolik sendrom özelliklerinin prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>75,76</sup>

GnRH agonistlerinin, metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerine olan etkileri üzerinde daha az bilgi vardır. Prostat kanseri olan erkeklerin

yer aldığı küçük çaplı bir çalışmada, intramüsküler poliestradiol fosfat olarak verilen östrojen ile yapılan medikal kastrasyon sonrasında serum yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) konsantrasyonlarında anlamlı artışlar kaydedildi.<sup>77</sup> GnRH agonistlerinin, biyokimyasal inflamasyon ve fibrinoliz belirteçleri üzerine olan etkilerinin incelendiği ileriye dönük kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Tümü ele alındığında, bu çalışmalar GnRH agonistlerinin, beden yağ kitlesinde ve açlık plazma insülin konsantrasyonlarında artış, insülin duyarlılığında azalma ve serum trigliserid düzeylerinde artış gibi metabolik sendrom ile ilişkili bazı değişikliklere yol açtığını ortaya koymaktadır. GnRH agonisti tedavisinden sonra oluşan, visceral yerine ağırlıklı olarak subkutan yağ artışı, ve hem HDL, hem de LDL kolesterol düzeylerinde artış gibi diğer metabolik değişimler ise klasik metabolik sendrom bulgularından farklıdır. GnRH agonisti tedavisine özgü metabolik değişimler, GnRH agonisti tedavisinin metabolik etkilerini daha iyi anlayabilmek ve diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi klinik sonuçlar ile olan ilişkisini belirleyebilmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

### ANDROJEN BASKILAYICI TEDAVİ SONRASINDA DİYABET VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kanserli hastalarda, kansere bağlı olmayan ölüm nedenlerinin en başında kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gelir. Prostat kanseri olan erkeklerde, kanser dışı mortalite oranlarının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>78</sup> Yeni tamamladığımız popülasyon bazlı ve geniş katılımlı bir çalışmada, GnRH agonisti tedavisinin diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açtığını ortaya koyduk.<sup>79</sup>• Sürveyans, Epidemiyoloji, ve Sonlanım Noktaları Programı ve Medicare (SEER-Medicare) veri tabanlarında yer alan, 1992 ile 1999 yılları arasında lokal ya da lokal – bölgesel prostat kanseri tanısı almış 73 196 erkeğin tıbbi kayıtlarını inceledik. Primer sonlanım noktaları olarak diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık gelişimi ve

miyokard infarktüsü nedeni ile hastaneye yatışları aldık. GnRH agonist tedavisi ya da orşiyektomi ve çalışmanın primer sonlanım noktaları arasındaki ilişkiyi incelemek için zamanla değişen tedavi değişkenleri ve zamanla değişen eş değişkenler ile hazırlanan Cox oransal risk modellerinden yararlandık.

İzlem döneminde erkeklerin üçte biri bir GnRH agonisti kullandı. Hasta ve tümörün özelliklerine uygun bir Cox oransal risk modeli kullanılarak, androjen baskılayıcı tedavi alan ve almayan prostat kanserli erkekleri karşılaştırdığımızda, GnRH agonisti kullanımının diyabet (düzeltilmiş risk oranı 1.42,  $P < 0.001$ ), koroner kalp hastalığı (düzeltilmiş risk oranı 1.16,  $P < 0.001$ ), ve miyokard infarktüsü nedeni ile hastaneye yatış riskini (düzeltilmiş risk oranı 1.11;  $P = 0.03$ ) anlamlı derecede artırdığını ortaya koyduk. Benzer sonuçlar, eğilim (propensity) skor metodları ile eşleştirilmiş tedavi gören ve görmeyen benzer durumdaki hastaların incelenmesi ile de elde edildi. Bu durum, tedavi öncesinde gruplar arasında olabilecek farklılıkların, saptanan risk artışını açıklayamayacağını göstermiştir.

### SONUÇ

Prostat kanseri olan erkeklerde, GnRH agonistleri kemik döngüsünü hızlandırır, kemik mineral dansitesini düşürür ve kırık riskini artırırlar. Bisfosfonatlar ve selektif östrojen reseptör modulatorleri, androjen baskılayıcı tedavi sırasında kemik mineral dansitesini anlamlı derecede artırırlar. GnRH agonistleri ayrıca yağ kitlesini artırır, insülin duyarlılığını azaltır ve serum lipoprotein düzeylerini yükseltirler. Bu metabolik yan etkiler ile uyumlu olarak, GnRH agonistleri, prostat kanseri olan erkeklerde diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinde artış ile ilişkili bulunmuşlardır.

### TEŞEKKÜR

Bu çalışma Ulusal Sağlık Enstitüsü (burs no: 1K24CA121990-01A1), W. Bradford Ingalls Hayır İşleri Vakfı ve Prostat Kanseri Vakfı tarafından verilen burslar ile desteklenmiştir.



## KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

- Özellikle ilgi çekici olduğu düşünölen araŐtırmalar
- özel ilgi uyandıran
  - \*\* önemli ve ilgi uyandıran
- olarak işaretlenmiŐtir.
- 1 Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, Carroll PR. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:981-989.
  - 2 Barry MJ, Delorenzo MA, Walker-Corkery ES, et al. The rising prevalence of androgen deprivation among older American men since the advent of prostate-specific antigen testing: a population-based cohort study. *BJU Int* 2006; 98:973-978.
  - 3 Anonymous. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997; 79:235-246.
  - 4 Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 337:295-300.
  - 5 Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; 15:1013-1021.
  - 6 Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 341:1781-1788.
  - 7 Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294:238-244.
  - 8 The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984; 311:1281-1286.
  - 9 Garnick MB. Leuprolide versus diethylstilbestrol for previously untreated stage D2 prostate cancer. Results of a prospectively randomized trial. *Urology* 1986; 27:21-28.
  - 10 National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: men; 2007. [http:// www.nof.org/men/index.htm](http://www.nof.org/men/index.htm) [Accessed 12 March 2007]
  - 11 Seeman E. The structural basis of bone fragility in men. *Bone* 1999; 25:143-147.
  - 12 Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3431-3434.
  - 13 Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:349-367.
  - 14 Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7897-7903.
  - 15 Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:154-164.
  - 16 Smith MR, Boyce SP, Moynour E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175:136-139.
  - 17 Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer [see comments]. *J Urol* 1997; 157:439-444.
  - 18 Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD Jr. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79:545-550.
  - 19 Hatano T, Oishi Y, Furuta A, et al. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer [in process citation]. *BJU Int* 2000; 86:449-452.
  - 20 Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* 2001; 166:1724-1728.
  - 21 Melton LJ 3rd, Alotman KI, Khosla S, et al. Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol* 2003; 169:1747-1750.
  - 22 Dickman PW, Adoffsson J, Astrom K, Steineck G. Hip Fractures in men with prostate cancer treated with orchiectomy. *J Urol* 2004; 172:2208-2212.
  - 23 Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer* 1998; 83:1561-1566.
  - 24 Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999; 161:1219-1222.
  - 25 Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163:181-186.
  - 26 Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss in men receiving gonadotropin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:948-955.
  - 27 Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002; 167:2361-2367; discussion 2367.
  - 28 Smith MR, Eastham J, Gleason D, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men undergoing androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169:2008-2012.
  - 29 Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3841-3846.
  - 30 Lee H, McGovern K, Finkelstein JS, Smith MR. Changes in bone mineral density and body composition during initial and long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 104:1633-1637.
  - 31 Leder BZ, Smith MR, Fallon MA, et al. Effects of gonadal steroid suppression on skeletal sensitivity to parathyroid hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:511-516.
  - 32 Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241:84-86.
  - 33 Oursler MJ, Pederson L, Fitzpatrick L, et al. Human giant cell tumors of the bone (osteoclastomas) are estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5227-5231.
  - 34 Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, et al. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest* 1997; 100:1755-1759.
  - 35 Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, et al. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2266-2274.
  - 36 Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1833-1843.
  - 37 Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106:1553-1560.
  - 38 Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, et al. Differential effects of androgens and estrogens on bone turn-over in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:204-210.

- 39 Eriksson S, Eriksson A, Stege R, Carlstrom K. Bone mineral density in patients with prostate cancer treated with orchidectomy and with estrogens. *Calcif Tissue Int* 1995; 57:97-99.
- 40 Scherr D, Pitts WR Jr, Vaughn ED Jr. Diethylstilbestrol revisited: Androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:535-538.
- 41 Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 337:670-676.
- 42 Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58:442-447.
- 43 Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, et al. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998; 9:559-566.
- 44 Giovannucci E. Dietary influences of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control* 1998; 9:567-582.
- 45 Diamond TH, Winters J, Smith A, et al. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: A double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer* 2001; 92:1444-1450.
- 46 Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial *J Clin Oncol* (in press).
- 47 Greenspan SL, Resnick NM, Nelson JB. Once weekly oral alendronate prevents bone loss in men on androgen deprivation therapy for prostate cancer [abstract]. *J Urol* 2006; 175 (Suppl 4): abstract 975.
- 48 Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-342.
- 49 Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1059-1066.
- 50 Ockrim JL, Lalani EN, Banks LM, et al. Transdermal estradiol improves bone density when used as single agent therapy for prostate cancer. *J Urol* 2004; 172: 2203-2207.
- 51 Taxel P, Fall PM, Albertsen PC, et al. The effect of micronized estradiol on bone turnover and calciotropic hormones in older men receiving hormonal suppression therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4907-4913.
- 52 Balfour JA, Goa KL. Raloxifene. *Drugs Aging* 1998; 12:335-341.
- 53 Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641-1647.
- 54 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-645.
- 55 Diamond TH, Higano CS, Smith MR, et al. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004; 100:892-899.
- 56 Steiner MS, Patterson A, Israeli R, et al. Toremifene citrate versus placebo for treatment of bone loss and other complications of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14):4597.
- 57 Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:110-116.
- 58 Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2647-2653.
- 59 Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, et al. Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:60-65.
- 60 Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996; 156:1173-1177.
- 61 Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4358-4365.
- 62 Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:407-413.
- 63 Tayek JA, Heber D, Byerley LO, et al. Nutritional and metabolic effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. *Metabolism* 1990; 39:1314-1319.
- 64 Smith JC, Bennett S, Evans LM, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4261-4267.
- 65 Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in Body Composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:599-603.
- 66 Smith M. Changes in fat and lean body mass during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2004; 63:742-745.
- 67 Cook RJ, Coleman R, Brown J, et al. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3361-3367.
- 68 Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
- 69 DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multi-faceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.
- 70 Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2716.
- 71 Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108:414-419.
- 72 Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1305-1308.
- \*\* Bu, diyabetik olmayan prostat kanserli erkeklerde gonadotropin-releasing hormon agonisti ile tedavi sırasında ortaya çıkan insülin duyarlılığının incelendiği ilk ileriye dönük çalışmanın yer aldığı bir makedir.
- 73 Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22:1462-1470.
- 74 Eri LM, Urdal P, Bechensteen AG. Effects of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide on lipoproteins, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995; 154:100-104.
- 75 Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006; 106:581-588.
- 76 Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24:3979-3983.
- 77 Kovacs A, Henriksson P, Hamsten A, et al. Hormonal regulation of circulating C-reactive protein in men. *Clin Chem* 2005; 51:911-913.
- 78 Brown BW, Brauner C, Minnotte MC. Non-cancer deaths in white adult cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:979-987.
- 79 Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4448-4456.
- \*\* Bu çok önemli çalışmada, prostat kanserli erkeklerde, GnRH agonistleri ile artmış diyabet ve koroner kalp hastalığı riski arasında ilişki olduğu ortaya kondu.