

Androjen baskılama tedavisinin metabolik yan etkileri: Ürolog neye dikkat etmeli?

Dr. Sibel Güldiken¹, Dr. Mustafa Kaplan²

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Edirne

ABSTRACT

Androgen deprivation therapy (ADT) is increasingly used for the treatment of recurrent or metastatic prostate cancer. ADT is associated with an increased risk of multiple side effects that may reduce quality of life and even overall survival. ADT increase fat mass, decrease lean body mass and insulin sensitivity. ADT also increase serum levels of triglycerides and cholesterol. Moreover, ADT induced changes may increase the risk of cardiovascular mortality. Urologists should discuss the possible benefits and side effects in detail with patients prior to starting ADT especially in patients with known risk factors for cardiovascular mortality. The aim of this paper is to review the existing literature to understand the metabolic side effects of ADT in patients with prostate cancer.

ÖZET

Rekürren veya metastatik prostat kanserinde androjen baskılama tedavisi (ABT) gittikçe artış göstermektedir. Ancak ABT'nin hastanın yaşam kalitesi ve sağkalım süresini etkileyen oldukça fazla sayıda yan etkileri bulunmaktadır. ABT vücut yağ kitlesini artırmakta, yağsız vücut kitlesini ve insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Ayrıca serum trigliserid ve kolesterol düzeylerini de artırmaktadır. Bundan başka, ABT'ye bağlı bu değişiklikler kardiyovasküler mortalite riskini de artırmaktadır. Her üroloji uzmanı, özellikle daha önceden kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olan prostat kanserli hastalarına ABT başlamadan önce tedavinin yarar ve zararları hakkında bilgi vermeli-dirler. Bu yazının amacı prostat kanserli hastalarda ABT'ye bağlı metabolik yan etkileri güncel literatür ışığında gözden geçirmektir.

Giriş

Prostat kanserinin androjenlere bağımlı olduğu 1941 yılında Huggins ve Hodges tarafından gösterilmiş ve bu çalışmalarından dolayı araştırmacılar 1967 yılında Nobel ödülü almışlardır (1). Sonrasında ise prostat kanseri tedavisinde androjenik uyarıyı ortadan kaldıracak tedaviler gündeme gelmiştir. Bu durum androjen üretiminin durdurulması veya antagonist etki ile androjenlerin reseptörlerine bağlanmasının engellenmesi şeklinde yapılmakta ve Androjen Baskılama Tedavisi (ABT) olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde lokal ileri evre ve metastatik prostat kanseri tedavisinde ABT çok önemli bir yer tutmaktadır. Lokal ileri evre hastalıkta adjuvan olarak kullanılan ABT'nin sağkalımı arttırdığı, metastatik hastalıkta ise yaşam kalitesinde bozulma ve kemik ağrısı gibi kansere bağlı morbiditeyi düzelttiği bilinmektedir (2,3). Son yıllarda ABT'nin kullanımı daha da yaygınlaşmış, hatta lokalize hastalıkta bile endikasyon bulmaya başlayarak kullanımında %27 artış olmuştur (4).

Androjen baskılama tedavisinde amaç serum testosteron düzeyini kastrasyon düzeylerine (<50 ng/dl veya 1.7 nmol/L) indirmektedir (5). Bu durum, cerrahi (orşiektomi) veya medikal olarak (antiandrojen kombinasyonlu veya tek başına LHRH agonist veya LHRH antagonistleri ile) sağlanabilmektedir (6). Cerrahi olarak iki taraflı yapılan orşiektomi ile serum testosteron düzeyleri 24 saat içinde kastrasyon düzeylerine inmektedir. Medikal olarak ise LHRH agonistlerinin kullanımı ile önce serum testosteron düzeylerinde yükselme olurken, sonrasında hipofizde gonadotropin hücrelerinde bulunan reseptörlerde azalma meydana gelmekte ve pulsatif uyarı da kaybolmaktadır. Yeterince LH sekresyonunun gerçekleşmemesi sonucunda, 3 hafta içinde testosteron düzeyleri kastrasyon düzeyleri-

“ABT yapılan hastalarda hem metabolik yan etkilerin gelişimi hem de ardında gelen kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite artışından dolayı hekimlerin bu tedavi sırasındaki etkileri bilmesi önemlidir.”

ne ulaşmaktadır. Henüz uzun dönem sonuçlarının bulunmadığı ve daha az olarak kullanılan LHRH antagonistlerinin kullanımında ise geçici yükselme olmadan serum testosteron düzeyleri kastrasyon düzeyine inmektedir.

Özellikle testosteron olmak üzere androjenler kas gelişimi, kemik mineralizasyonu, hemopoetik sistem, cinsel fonksiyonlar ve üreme için gerekli hormonlar olup erkek sağlığında önemli yer tutmaktadırlar (7). Serum testosteron düzeyi ile kas kitlesi arasında pozitif, yağ kitlesi arasında ise negatif ilişki bulunmaktadır (8). ABT'nin bilinen başlıca yan etkileri sıcak basması, osteoporoz, libido kaybı ve erektil disfonksiyondur. ABT ile görülen bu olumsuz değişikliklere bağlı olarak yorgunluk, bitkinlik, fiziksel aktivitelerde azalma ve yaşam kalitesinde bozulma görülmektedir.

Ancak ABT'nin çok fazla bilinmeyen bazı metabolik yan etkileri de son yıllarda önem kazanmaya başlamış ve bu konuda yapılan çalışmalar gittikçe artmıştır. ABT yapılan hastalarda hem metabolik yan etkilerin gelişimi hem de ardında gelen kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite artışından dolayı hekimlerin bu tedavi sırasındaki etkileri bilmesi önemlidir.

Tablo 1. Çeşitli metabolik sendrom tanımlamaları.

	WHO (1999) <i>Bozulmuş glukoz toleransı veya DM ve/veya insülin direnci ile diğer kriterlerden en az ikisi</i>	NCEP-ATP III (2005) <i>Aşağıdaki kriterlerden en az üçü</i>	IDF (2005) <i>Santral obezite ve diğer kriterlerden en az ikisi</i>	TEMĐ (2005) <i>DM veya bozulmuş glukoz intoleransı veya insülin direnci ile diğer kriterlerden en az ikisi</i>
Santral obezite	BKO ≥ 0.9 ve/veya BKİ > 30 kg/m ²	Bel çevresi ≥ 102 cm	Bel çevresi > 94 cm	BKİ > 30 kg/m ² veya bel çevresi > 94 cm
Kan basıncı (mmHg)	$\geq 140/90$	$\geq 130/85$ veya antihipertansif tedavi alma	≥ 130 SKB veya ≥ 85 DKB veya antihipertansif tedavi alma	> 130 SKB, > 85 DKB veya antihipertansif tedavi alma
Trigliserid	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl veya trigliserid yüksekliğine yönelik tedavi alma	≥ 150 mg/dl veya trigliserid yüksekliğine yönelik tedavi alma	> 150 mg/dl
HDL-k	< 35 mg/dl	< 40 mg/dl veya düşük HDL-k'e yönelik tedavi alma	< 40 mg/dl veya düşük HDL-k'e yönelik tedavi alma	< 40 mg/dl
Disglisemi	DM Bozulmuş glukoz toleransı Bozulmuş açlık glukozu	Açlık glukoz ≥ 100 mg/dl veya glukoz yüksekliğine yönelik tedavi alınması	Açlık glukoz ≥ 100 mg/dl veya tip 2 DM	İnsülin direnci Bozulmuş glukoz toleransı DM
Üriner albümin atılımı	> 20 μ g/dk veya albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/gün			

BKİ: beden kitle indeksi, **BKO:** bel kalça oranı; **DKB:** diyastolik kan basıncı, **DM:** Diyabetes Mellitus; **SKB:** sistolik kan basıncı

Bu yazıda ABT'ye bağlı çeşitli metabolik yan etkilerin, güncel literatür bilgileri ışığı altında derlenmesi ve bu tedaviyi uygulayan hekimlerin bu yan etkilere dikkatlerinin çekilmesi amaçlanmıştır.

Metabolik sendrom

ABT'ye bağlı gelişen metabolik değişiklikler bazı yazılarda "Metabolik Sendrom" olarak geçmektedir. Ancak ABT sırasında görülen metabolik değişikliklerin klasik metabolik sendromdan bazı farkları bulunmaktadır. Metabolik sendrom, insülin direncine eşlik eden, abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve dislipidemi gibi çeşitli sistemik metabolik bozuklukların bir arada olduğu önemli bir endokrinopa-

ti tablosudur (9). Bu risk faktörlerinin birlikteliği sonucunda vasküler endotelial inflamasyon meydana gelmekte ve ileri dönemlerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar gelişmektedir. Metabolik sendrom; insülin direnci sendromu, ölümcül dörtlü, sendrom X gibi farklı terimlerle de isimlendirilmektedir.

Metabolik sendrom prevalansı yaşla birlikte artış göstermekle birlikte erişkinlerde görülme sıklığı erkeklerde %28, kadınlarda %40 olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde 2000 yılı itibariyle 30 yaş ve üzerinde 9.2 milyon kişide metabolik sendrom olduğu ve koroner arter hastalığı gelişen olgularda metabolik sendrom sıklığının %53 olduğu tespit edilmiştir (10).

Metabolik sendrom patogenezi

Metabolik sendrom, çeşitli klinik bozuklukların birlikteliği ile seyrettiği için tek bir patogeneze bağlı olarak gelişmemektedir. Farklı genetik etkileşimlerin yanı sıra, sedanter yaşam, beslenme alışkanlıklarındaki dengesizlikler ve çocukluk çağı obezitesi gibi çevresel faktörler de metabolik sendrom patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu risk faktörlerinin etkileşimi altında vücutta ektopik yağ dokusu birikimi ve proinflatuvar ortamın oluşumu sonucunda, insülin direnci tetiklenmekte ve kardiyovasküler hastalıklara neden olan risk faktörleri için zemin oluşmaktadır.

Metabolik sendrom tanımlaması

Metabolik sendromun tanımlanmasında çeşitli kuruluşların farklı yaklaşımları bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III, NCEP-ATP III), Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF), Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu (TEMĐ) tanımlamaları Tablo 1'de sunulmaktadır. Bu kuruluşların önerileri incelendiğinde, WHO ve TEMĐ tanımlamasında insülin direncinin ve glukoz metabolizma bozukluğunun ön planda olduğu, NCEP-ATP III ve IDF tanımlamalarının ise diğerlerine göre klinikte daha kolay uygulanabilir olduğu dikkat çekmektedir (11).

Androjen baskılama tedavisinin metabolik etkileri

Androjen baskılama tedavisinin vücut bileşimine etkisi

Obezite tüm dünyada hızla artan önemli bir sağlık sorunudur. İntraabdominal yağ dokusundaki artışa bağlı olarak gelişen obezitenin insülin direncine zemin yarattığı, DM, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi benze-

"Ülkemizde 2000 yılı itibariyle 30 yaş ve üzerinde 9.2 milyon kişide metabolik sendrom olduğu ve koroner arter hastalığı gelişen olgularda metabolik sendrom sıklığının %53 olduğu tespit edilmiştir (10)."

ri metabolik sorunlara yol açtığı ve ileri dönemlerde kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. Abdominal bölgede biriken yağ dokusu iki önemli bölümde incelenmektedir. Viseral obezite; peritoneal kavite içinde, iç organların çevresinde yer alırken, subkutanöz yağ dokusu ise deri altında, iskelet kaslarının aralarında bulunmaktadır. Viseral ve subkutanöz yağ dokuları aktif endokrin organlar olup, metabolizmayı etkileyen çeşitli sitokinlerin sentez ve sekresyonunu sağlarlar. Özellikle viseral yağ dokusundaki artışların insülin direncine neden olduğu ve metabolik değerlerin bozulmasında etken olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (12,13).

Androjenler, yağsız vücut kitlesinin artışına neden olarak vücut bileşiminin belirlenmesinde önemli rol oynayan hormonlardır (8). Yaşa veya kronik hastalıklara bağlı olarak serum testosteron düzeyleri azalmış olgularda, testosteron yerine koyma tedavisi yağsız vücut kitlesinde artışa neden olmaktadır (14-16).

Çeşitli çalışmalarda ABT'nin serum testosteron düzeylerinde azalmaya neden olarak dolaylı yoldan vücutta yağ kitlesinin artışına neden olduğu, vücut bileşimini değiştirdiği bildirilmektedir. Bir çalışmada 12 ay süreyle ABT alan 20 metastatik veya rekürren prostat kanserli olgu, ABT tedavisi olmayan 18 prostat kanserli olgu ve 20 sağlıklı olgu karşılaştırılmış, 1. grupta beden kitle indeksinin (BKİ) diğer gruplara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (17). ABT uygulanan 40 prostat kanserli olgunun incelendiği bir başka çalışmada ise, bir yılın sonunda, başlangıç dönemine göre hastaların kilolarında ortalama %2.4 ve vücut yağ kitlesinde %9.4 artma, yağsız vücut kitlesinde ise %2.7 oranında anlamlı azalma saptanmıştır (18). Bir başka prospektif çalışmada, ABT alan 26 prostat kanserli olgu yine bir yıl boyunca izlenmiş, çalışmanın sonucunda yağ dokusundaki artışın %11.2 olduğu ve yağsız vücut kitlesinin %3.6 azaldığı gösterilmiştir (19). Maksimal androjen blokajı uygulanan prostat kanserli olgularda 3. ayın sonunda BKİ'de %0.8, dual-enerji-x-ray absorpsiyometri (DEXA) ile değerlendirilen yağ dokusunda %4.3 ile anlamlı artış olduğu, yağsız vücut kitlesinde ise %1.4'lük anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (20).

Abdominal yağ dokusundaki artışın yoğunlaştığı bölgeleri inceleyen çalışmalarda, artışın özellikle subkutanöz bölgede olduğu, viseral bölgedeki yağ kitlesinde ise bir değişim olmadığı saptanmıştır (18). ABT alan prostat kanserli olguların vücut bileşimleri açısından 3 ay sonra DEXA ile değerlendirildikleri bir çalışmada abdominal yağ alanındaki %16,5'lük artışın %94'ünün subkutanöz

“Hipogonadizmin önemli bir komplikasyonu da, insülin direnci ve tip 2 DM gelişimine neden olmasıdır. Testosteron ve insülin duyarlılığı arasında pozitif bir korelasyon olup, hipogonadal erkeklerde sağlıklı erkeklere göre insülin direnci iki kat daha fazladır (27).”

bölgede olduğu gösterilmiştir (21). Bir başka çalışmada ise ABT alan, 26 prostat kanserli olguda, bir yılın sonunda bilgisayarlı tomografi ile yapılan incelemede, abdominal yağ alanının tedavi öncesi döneme göre anlamlı olarak arttığı, artışın %94'ünün subkutanöz yağ dokusundaki artıştan kaynaklandığı saptanmıştır (19).

ABT tedavisinin vücut yağ bileşimindeki etkilerinin erken dönem komplikasyonu olarak ortaya çıktığı, genel olarak yapılan incelemelerde tedavinin 3. ayında değişikliklerin tespit edildiği görülmektedir (20,22).

ABT'nin vücut bileşiminde yaptığı değişiklikleri önlemeye yönelik stratejiler de tam belirlenememiştir. Bir çalışmada, ABT başlanan 155 olgu; haftada 3 kez düzenli egzersiz uygulanan ve düzenli egzersizin önerilmediği, 2 grup olarak randomize edilmiş, 3. ayda vücut bileşimleri açısından gruplar arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (23).

Literatürde ABT'nin yağ dokusundan kaynaklanan çeşitli adipokinlere etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Adiponektin, adipoz dokudan salınan insülin duyarlılığını arttıran ve antianjiyogenetik özellikleri olan önemli bir peptiddir. Adiponektinin metabolik sendromlu olgularda düzeyi düşüktür (24). ABT alan prostat kanserli olgularda ise adiponektin düzeyleri yüksek tespit edilmiştir (19). Prostat kanserli olguların dışında da, 18-35 yaş arası 28 erkekte prospektif yapılan bir incelemede, GnRH agonist tedavisinin serum adiponektin düzeylerini 21 gün sonunda %49 oranında artırdığı gösterilmiştir (25).

Androjen baskılama tedavisi ve insülin direnci, diyabetes mellitus

İnsülin direnci; insülinin normal düzeyde karaciğer, yağ ve kas dokusunda sağladığı fizyolojik yanıtlarını sağlayamaması durumudur. Toplum sağlığını etkileyen tip 2 DM, hipertansiyon, obezite, ateroskleroz ve bazı

kanserlerin patogeneğinde rol oynamaktadır. Ayrıca insülin direncinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (26).

Hipogonadizmin önemli bir komplikasyonu da, insülin direnci ve tip 2 DM gelişimine neden olmasıdır. Testosteron ve insülin duyarlılığı arasında pozitif bir korelasyon olup, hipogonadal erkeklerde sağlıklı erkeklerle göre insülin direnci iki kat daha fazladır (27). Ayrıca hipogonadal olguların %90'ında metabolik sendrom tanı kriterlerinin varlığı dikkat çekmektedir. Bir başka bakış açısı ile hipogonadizmi olan erkeklere uygulanan testosteron yerine koyma tedavisinin insülin duyarlılığında artışa neden olduğu gösterilmiştir (28,29).

ABT, yaş ve BKİ'den bağımsız olarak insülin direnci gelişiminde rol oynamaktadır (30). ABT'nin insülin metabolizması üzerine olan etkileri başlangıç zamanı açısından değerlendirildiğinde ise, tedavinin 3. ayından itibaren açlık insülin düzeylerinin tedavi öncesi döneme göre %13-65 arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (20-22,31).

ABT'nin glukoz düzeyleri üzerine etkileri de çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Tedavinin 3. ayında insülin düzeylerinde anlamlı artış saptanırken, bazı çalışmalarda glukoz düzeylerinde erken dönemde anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (31). Smith ve ark. (21) çalışmasında da, 3. ayın sonunda uygulanan oral glukoz tolerans testi ile değerlendirilen glukoz düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirmişlerdir. ABT alan metastatik prostat kanserli 20 olguda ise, prostat kanserli 18 olgu ve sağlıklı 20 olgu ile karşılaştırıldığında 12 ayın sonunda açlık glukoz düzeyi diğer gruplara göre yüksek tespit edilmiştir (17).

Düşük androjen düzeyleri tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (32). ABT'nin de DM gelişimi için risk faktörü olup olmadığını inceleyen araştırmalar vardır. ABT alan 396 prostat kanserli olgunun retrospektif olarak incelendiği bir araştırmada, yeni DM gelişim oranı %11.3 ile yüksek olarak tespit edilmiştir (33). Prostat kanserli 73196 olgunun analizleri sonucunda, ABT'nin yeni DM gelişme riskini 1.44 kat artırdığı gösterilmiştir (34). Ayrıca insülin kullanan 29 diyabetik olgunun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada da, ABT başlandıktan sonra 24 ay içinde açlık glukoz ve HbA1c düzeylerinin yükseldiği, insülin ihtiyacının arttığı saptanmıştır (35). Bu da, ABT'nin yeni DM gelişimi arttırmasının yanında diyabeti olan olgularda glukoz regülasyonunu da olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Bu çalışmalar ışığında, ABT'nin erken dönemde insülin duyarlılığını azaltarak ve bununla ilişkili olarak insülin düzeylerinde artışa neden olduğu, tedavinin ilerleyen dönemlerinde ise glukoz metabolizmasında değişiklikler yaparak hiperglisemiye eğilim yarattığı görülmektedir.

Androjen baskılama tedavisi ve dislipidemi

Çeşitli çalışmalar hipogonadizm ve dislipidemi arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Hipogonadal erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisinin lipid profilinde düzelmelere neden olduğu da bildirilmektedir (36). ABT'nin de serum lipidleri üzerine çeşitli etkileri bulunmaktadır. Prostat kanseri tedavisi nedeniyle ABT uygulanan 40 olguda, bir yıl sonunda total kolesterol (%9), HDL-k (%11.3), LDL-k (%7.3) ve trigliserid (%26.5) düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır (18). Dockery ve ark. (31) ise, kolesterol ve HDL-k düzeylerindeki artışın ABT'nin ilk 3 ayında meydana geldiğini bildirmiştir. Maksimal androjen blokajı uygulanan hastalarda 3. ayın sonunda total kolesterolün %9.4, HDL-k'ün %9.9, LDL-k'ün %8.7 ve trigliserid düzeylerinin ise %23 oranında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (20).

Geniş kohort analizleri sonucunda serum kolesterol artışı ile kardiyovasküler mortalite arasında bağımsız, önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir (37). Bu nedenle ABT uygulanırken bu tedavinin lipid profili üzerinde yaptığı değişiklikler konusunda bilgi sahibi olmak hastanın gelecekteki kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin azaltılması açısından oldukça önemlidir. Risk altındaki olguların hedef LDL kolesterol düzeylerinin sağlanması amacıyla sağlıklı beslenme ve egzersiz programlarına alınması ve gereğinde farmakolojik desteğin sağlanması önerilmektedir.

Androjen baskılama tedavisi ve hipertansiyon

ABT'nin tansiyon üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. ABT alan 26 prostat kanserli olguda 12 ayın sonunda sistolik ve diyastolik kan basıncında önemli bir artış olmadığı görülmüştür (19). Braga-Basaria ve ark. nın (17) kesitsel çalışmasında ise, 12 ay süreyle ABT alan prostat kanserli olgularla, bu tedavinin uygulanmadığı prostat kanserli olgular ve sağlıklı olgular karşılaştırıldığında grupların ortalama tansiyon değerlerinde farklılık tespit edilmemiştir. Metabolik sendromun önemli bir bileşeni olan ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörü olan tansiyon değerleri-

“ABT alan prostat kanserli hastalarda koroner arter hastalığı, miyokart infarktüsü kardiyak nedenli ani ölüm sayısında anlamlı derecede artış olduğu saptanmıştır (34).”

nin ABT'den nasıl etkilendiğinin geniş katımlı ve uzun süreli çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Androjen baskılama tedavisinin kardiyovasküler yan etkileri

Bundan yaklaşık 10 yıl öncesine kadar prostat kanserli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar mortalite sebebi olarak kansere bağlı ölümlerden sonra 2. sırada yer alırken (38), günümüzde insidansı artarak aynı sırada yer almaktadır (39). Epidemiyolojik çalışmalar düşük testosteron seviyelerinin aterosklerotik değişikliklerin progresyonunda etkili olduğunu göstermiştir (40). Bu değişikliklerin nedeni hünüz net değildir. İn vitro bir çalışmada, erkek ve dişi tavşanların koroner arterlerinde testosteronun vazorelaksasyon yoluyla antiaterojenik etki gösterdiği saptanmıştır (41). Testosteron bu etkisini nitrik oksit salınımını stimüle ederek (42) ve düz kas hücrelerindeki potasyum kanalları üzerine direkt etkili olarak (43) yapabilir. Webb ve arkadaşları fizyolojik dozda testosteronun aterosklerotik koroner arterlerde genişlemeye neden olarak koroner kan akımını artırdığını göstermişlerdir (44). Aynı araştırmacılar, testosteronun vazodilatatör maddelere karşı arter duyarlılığını artırdığını ve iskemik kalp hastalığı olan erkeklerde düşük testosteron düzeylerinin egzersiz testi sırasında iskemik semptomların süresini kısalttığını belirtmişlerdir (45,46). Serum testosteron düzeyi ile koroner arter hastalığı ve hasta mortalite riski arasında negatif bir korelasyon vardır (47,48).

Serum testosteron düzeyinin düşmesi ile beraber koroner arter hastalığı riskinin artmasının sebebi muhtemelen kardiyak fonksiyon ve kardiyovasküler risk faktörlerinde (obezite, dislipidemi, ateroskleroz, insülin direnci) görülen değişikliklerdir. Hipogonadal kişilerde testosteron yerine koyma tedavisinin angina pektorisini iyileştirdiği, iskemiye kadar geçen süreyi uzattığı ve miyokart enfarktüsü prognozunu düzelttiği bilinmektedir (49). Bu etkiyi büyük bir olasılıkla koroner kan akımını artırarak gerçekleştirmektedir. Kalp yetmezliği olan 76 hastanın randomi-

ze edildiği bir plasebo kontrollü çalışmada testosteron yerine koyma tedavisinin fonksiyonel kardiyak kapasiteyi artırdığı ve semptomları düzelttiği görülmüştür (50).

ABT alan prostat kanserli hastalarda koroner arter hastalığı, miyokart infarktüsü kardiyak nedenli ani ölüm sayısında anlamlı derecede artış olduğu saptanmıştır (34). ABT, arteriyel sertliği artırarak kardiyovasküler morbiditeye zemin hazırlamaktadır (31). Altı ay süreyle ABT alan 65 yaş üstü prostat kanserli 1372 hastanın incelendiği bir çalışmada fatal miyokart enfarktüsü riskinin ABT almayanlara göre daha fazla olduğu, miyokart infarktüsüne kadar geçen sürenin de daha kısa olduğu görülmüştür (51). CaPSURE veritabanının kullanıldığı daha yeni bir çalışmada ise, radikal prostatektomi yapılan 65 yaş üstü hastalarda 5 yıllık kardiyovasküler mortalite insidansı ABT alanlarda %5.5 iken, almayanlarda %2 bulunmuştur. Bu morbidite tedavinin özellikle ilk yılında görülmektedir (52).

Uzun dönem ABT'nin kardiyovasküler etkileri, özellikle koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği olan hastalarda daha ayrıntılı olarak incelenmelidir. Bu nedenle ABT alan hastalarda PSA düzeyi ile birlikte lipid profili ve kan basıncı verilerinin de rutin izlem parametreleri arasında bulunması doğru olacaktır. İyi bilinen diğer yan etkileri ile birlikte, ABT'nin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri de hastalara açıklanmalıdır.

Öneriler

ABT tedavisinin yağ dokusunda artış yapması, glukoz ve insülin metabolizması üzerine olan olumsuz etkileri hastalarımızı bu yönde değerlendirmemiz gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Lipid metabolizması üzerine HDL-k artışı dışındaki olumsuz etkileri de bu açıdan da dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Buna karşın bu hastaların takip ve tedavi yönetimleri halen standardize edilememiştir. ABT yapılan prostat kanserli olguların metabolik risk faktörlerinden korunmaları için genel popülasyonda uygulanan takip ve tedavi kriterlerinin kullanılması önerilmektedir (53). Ancak bazı yazarlar, tedavinin erken döneminde insülin direncinin ve dislipideminin gelişmesi (3-6 ay), uzun dönemde (12 ay ve üzeri) de diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara eğilim olmasından dolayı, bu olguların genel popülasyona uygulanan takip ve tedavi kriterlerine göre izlenmesini uygun görmemekte, daha pratik ve spesifik yönetimlerin uygulanmasının gerekliliğini ileri sürmektedir (54). Öncelikli olarak hastalar tedavi öncesinde yarar-zarar açısından değerlendirilmeli, takip eden hekim tarafından gelişebilecek metabolik komplikasyonlar açısından tedavi öncesinde bilgi-

lendirilmelidir. Tedavi öncesinde tüm hastaların BKİ değerleri kayıt edilmeli, serum glukoz, insülin düzeyleri ile lipid değerleri incelenmelidir. Bu değerlendirmelerin ABT yapılan hastalarda 3 ayda bir tekrarlanması uygun olacaktır. Açlık glukoz değerleri 100 mg/

dl altında olanlar normal olarak değerlendirilirken, 101-125 mg/dl olanlara oral glukoz tolerans testi uygulanmalı, 126 mg/dl ve üzeri serum glukoz değerleri diyabet olarak tanımlanmalıdır. Glukoz metabolizma bozukluğu tespit edilen olgulara sağlıklı bes-

lenme ve egzersiz programı ile %5-10 kilo kaybı hedeflenmeli, gereğinde medikal tedavi ilave edilmelidir. Ayrıca tedavi sırasında trigliserid ve LDL-k düzeyleri yüksek olan olgularda da sağlıklı beslenme ve egzersiz yanısıra medikal tedavi önerilebilir.

Kaynaklar

- Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43:209-223.
- Chodak GW, Keane T, Klotz L. Critical evaluation of hormonal therapy for carcinoma of the prostate. *Urology* 2002 60:201-8.
- Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 341:1781-8.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Orihuela E, Goodwin JS. Increasing use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2005;103:1615-1624.
- Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, Oh W, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol.* 1999 Nov;17(11):3461-7.
- Gotkas S, Crawford ED. Optimal hormonal therapy for advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol.* 1999;26:162-73.
- Morley JE. Testosterone and behavior. *Clin Geriatr Med.* 2003;19:605-16.
- Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Investig.* 1999;22:110-6.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Met.* 2006;23:469-80.
- Onat A, Ozhan H, Can G, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B is superior to LDL-cholesterol level in predicting incident coronary disease among Turks. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007 Jun;7(2):128-33.
- Metabolik sendrom kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009.
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007 3;116(1):39-48.
- Oka R, Miura K, Sakurai M, Nakamura K, Yagi K, Miyamoto S, Moriuchi T, Mabuchi H, Koizumi J, Nomura H, Takeda Y, Inazu A, Nohara A, Kawashiri MA, Nagasawa S, Kobayashi J, Yamagishi M. Impacts of visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue on metabolic risk factors in middle-aged Japanese. *Obesity* 2010 Jan;18(1):153-60.
- Smith MR. Changes in body composition during hormonal therapy for prostate cancer. *Clin Prostate Cancer.* 2003 Jun;2(1):18-21.
- Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, Baaj A, Basgoz N, Klibanski A. Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):60-5.
- Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Dlewati A, Santanna J, Rosen CJ, Strom BL. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Aug;84(8):2647-53.
- Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3979-83.
- Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, Kantoff PW. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):599-603.
- Smith MR, Lee H, McGovern F, Fallon MA, Goode M, Zietman AL, Finkelstein JS. Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: differences from the classic metabolic syndrome. *Cancer.* 2008 May 15;112(10):2188-94.
- Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1305-8.
- Smith MR, Lee H, Fallon MA, Nathan DM. Adipocytokines, obesity, and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer. *Urology.* 2008 Feb;71(2):318-22.
- Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Sep;86(9):4261-7.
- Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG, Venner PM, Quinney HA, Jones LW, D'Angelo ME, Wells GA. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003 May 1;21(9):1653-9.
- Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2005 Feb;257(2):167-75.
- Page ST, Herbst KL, Amory JK, Coviello AD, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men. *J Androl.* 2005 Jan-Feb;26(1):85-92.
- Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996 Apr 11;334(15):952-7.
- Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson KF, Tripathy D, Yialamas M, Groop L, Elahi D, Hayes FJ. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care.* 2005 Jul;28(7):1636-42.
- Mårin P, Holmäng S, Jönsson L, Sjöström L, Kvist H, Holm G, Lindstedt G, Björntorp P. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992 Dec;16(12):991-7.
- Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jun;154(6):899-906.
- Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer.* 2006 Feb 1;106(3):581-8.
- Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci.* 2003 Feb;104(2):195-201.
- Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care.* 2000 Apr;23(4):490-4.
- Derweesh IH, Diblasio CJ, Kincade MC, Malcolm JB, Lamar KD, Patterson AL, Kitabchi AE, Wake RW. Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycaemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):1060-5.
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 20;24(27):4448-56.
- Haidar A, Yassin A, Saad F, Shabsigh R. Effects of androgen deprivation on glycaemic control and on cardiovascular biochemical risk factors in men with advanced prostate cancer with diabetes. *Aging Male.* 2007 Dec;10(4):189-96.
- Schleich F, Legros JJ. Effects of androgen substitution on lipid profile in the adult and aging hypogonadal male. *Eur J Endocrinol.* 2004 Oct;151(4):415-24.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986 Nov 28;256(20):2823-8.

38. Satariano WA, Ragland KE, van den Eeden SK, Cause of death in men diagnosed with prostate carcinoma. *Cancer*. 1998;83:1180-8.
39. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol*. 2004;171:2285-2290.
40. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3632-9.
41. Yue P, Chatterjee K, Beale C, Poole-Wilson PA, Collins P. Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta. *Circulation*. 1995;91:1154-60.
42. Costarella CE, Stallone JN, Rutecki GW, Whittier FC. Testosterone causes direct relaxation of rat thoracic aorta. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;277:43-9.
43. Deenadayalu VP, White RE, Stallone JN, Gao X, Garcia AJ. Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Oct;281(4):H1720-7.
44. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*. 1999 Oct 19;100(16):1690-6.
45. Ong PJ, Patrizi G, Chong WC, Webb CM, Hayward CS, Collins P. Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000 Jan 15;85(2):269-72.
46. Webb CM, Adamson DL, de Zeigler D, Collins P. Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1999 Feb 1;83(3):437-9, A9.
47. English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J*. 2000 Jun;21(11):890-4.
48. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14-28;166(15):1660-5.
49. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2000 Oct 17;102(16):1906-11.
50. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(1):57-64.
51. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, Joseph D, Tai KH, Malone S, Ludgate C, Steigler A, Kantoff PW. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2420-5.
52. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen Deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1516-24.
53. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2009 May;181(5):1998-2006.
54. Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2042-9.