

한국인에서 전립선암으로 호르몬치료를 받는 환자의 대사성 변화

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 비뇨기과학교실, ¹서울아산병원 비뇨기과학교실

박창후 · 성기택 · 김세영 · 김성진 · 홍성우¹ · 김종원¹ · 박창면 · 김한권 · 박종연

Metabolic Change after Androgen Deprivation Therapy in Korean Men with Prostate Cancer

Chang Hoo Park, Gi Teck Sung, Sea Young Kim, Sung Jin Kim, Sungwoo Hong¹,
Jongwon Kim¹, Chang Myon Park, Han Kwon Kim, Jong Yeon Park

Department of Urology, Gangneung Asan Hospital, Gangneung,

¹Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: In men with prostate cancer, Androgen deprivation therapy shows a variety of well recognized metabolic alteration. But it is not known in Korean men with prostate cancer. To better characterize the metabolic effects of androgen deprivation therapy in Korean men, we evaluated the changes in fat thickness, bone mineral density (BMD), body mass index (BMI), and levels of hemoglobin (Hb) and cholesterol.

Materials and Methods: From December 2002 to December 2008, 148 Korean men treated with leuprolide depot and bicalutamide for prostate cancer and 100 healthy subjects were investigated included change from baseline to month 12 in fat thickness, bone mineral density (BMD), body mass index (BMI), and levels of hemoglobin (Hb) and cholesterol. Fat thickness was estimated from subcutaneous fat thickness at T10 level through CT or MRI image. We also compared them with data from healthy subjects.

Results: The mean fat thickness was significantly increased by 22.9% from baseline (16.6mm) to month 12 (20.4mm) in men with prostate cancer ($p < 0.001$). The BMD was significantly decreased by 4.2% from 0.95 to 0.91 ($p < 0.001$). The BMI was significantly increased by 4.8% from 23.0kg/m² to 24.1kg/m² 43 ($p < 0.001$). The hemoglobin level was significantly decreased. In contrast, the cholesterol levels did not change significantly. The patients with prostate cancer had significant changes in fat thickness, BMD, and BMI, compared with healthy subjects ($p < 0.005$, respectively). But there are no significant changes in hemoglobin and cholesterol levels.

Conclusions: Our results show that Korean men with prostate cancer have increased abdominal subcutaneous fat and BMI and have decreased BMD during androgen deprivation therapy. These increases the risk of bone fracture and obesity related complication. Therefore, BMD will be checked periodically and carry out exercise program to prevention obesity during androgen deprivation therapy. (Korean J Urol Oncol 2010;8:65-70)

Key Words: Prostate cancer, Metabolic disorder, Body mass index

서론

최근 우리나라는 평균 수명의 연장으로 인한 노령 인구의 증가, 진단 방법의 발달, 전립선암에 대한 인식의 증가 및 서구화된 식생활의 영향으로 전립선암 환자가 증가 추세에 있다. 한국중앙암등록사업의 집계에 따르면 남성의 암 발생률 중 전립선암의 비율은 1995년 1.7%에서 2005년

논문접수일 : 2010년 5월 23일, 채택일 : 2010년 8월 9일
교신저자 : 박종연, 울산대학교 의과대학 강릉아산병원 비뇨기과학교실
강원도 강릉시 사천면 방동리 415, ☎ 210-711
Tel: 033-610-3357, Fax: 033-641-8070
E-mail: jypark@gnah.co.kr

4.5%로 급증하면서 5위를 기록하였다.¹ 1941년 Huggins와 Hodges가 전립선암의 치료로 호르몬치료의 개념을 도입한 이후, 진행성 전립선암에서는 고환척출술, 황체호르몬방출 호르몬 유사체 (luteinizing hormone releasing hormone analogues; LHRHa), 항남성호르몬제 등을 기본으로 하여 치료해 왔다. 임상적 국소 전립선암의 치료로는 가장 기본적인 근치적전립선절제술을 비롯하여 방사선치료 또는 적극적인 추적관찰 (active surveillance) 등이 있지만 고령, 내과적 질환, 경제적 문제 등의 이유로 근치적 국소치료를 시행하지 못할 때는 일차적 치료의 선택으로 남성호르몬차단요법이 차선이 될 수 있다.² 이처럼 남성호르몬차단요법은 전립선암 환자에서 널리 사용되고 있지만, 심혈관계 및 골대사와 지질대사에 대하여 나쁜 영향을 줄 수 있음이 보고되고 있다.^{3,4} 하지만 이에 대한 국내 연구는 아직 발표된 바가 없으며, 따라서 한국인에서 남성호르몬차단요법에 의한 대사성 변화는 구체적으로 밝혀진 바가 없다. 저자들은 한국인에서 전립선암에 대하여 1년간 남성호르몬차단요법을 시행하였을 때 나타나는 대사성 변화에 대해 알아보았다.

대상 및 방법

본원에서 2002년 1월부터 2008년 12월까지 조직학적으로 전립선암으로 진단받았으며 전립선 및 골반 자기공명영상 촬영과 전신골주사 (bone scan) 검사를 시행한 결과, 국소진행성, 전이성 혹은 국소전립선암이지만 고령, 전립선암 이외의 의학적 문제 등으로 근치적 수술요법을 받지 않고 일차적 치료로 남성호르몬차단요법을 시행 받았던 환자 등 1년 이상 남성호르몬차단요법을 시행 받은 148명의 환자를 대상으로 하였다. 또한 같은 기간에 본원 건강검진센터를 방문한 45세에서 80세까지의 성인 남성 중 1년 단위로 2회 이상 건강검진을 받았고, 전립선에 대한 검사를 통하여 전립선암으로 진단받지 않은 100명의 건강인을 대조군으로 정하였다. 전립선암환자군에서는 모두 GnRH agonist와 항남성호르몬제 병용요법을 시행하였으며 남성호르몬차단요

법 시행 1-2주 이전과 시행 후 12개월 뒤에 신장, 체중, 혈청 헤모글로빈, 총 콜레스테롤을 측정하였고, 전산화단층촬영 혹은 자기공명영상에서 T10 수준에서 측정된 피하지방층 두께를 측정하였고, 골밀도 (dual energy X-ray absorptiometry; DEXA 방식, T-score)를 측정하였다. 골밀도의 측정은 일반적으로 골소주의 구성비가 상대적으로 높아 골절이 흔히 발생하는 요추와 대퇴골의 경부에서 시행하였고, 두 부위의 골밀도의 평균으로 평가하였다. 대조군에서도 1년 단위로 위의 요소들을 측정하였다. 두 군에서 모두 당뇨, 고혈압, 고지혈증 및 심혈관계질환의 병력으로 치료를 받았던 경우, 갑상선 질환, 스테로이드 장기 복용, 이전에 골절 등의 골 질환이 있는 경우 및 타 장기의 악성종양이 있는 경우는 제외되었다.

통계분석은 SPSS 12.0 통계프로그램을 사용하였고, 두 그룹의 임상적 특성의 비교는 독립표본 t검정을, 각 그룹에서 1년 전후의 임상적 특성의 비교는 대응표본 t검정을 사용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

환자군 총 148명의 평균 나이는 71 (±8)세였고, 대조군 총 100명의 평균나이는 70 (±8)세였으며, 양 군간에 유의한 차이는 없었다.

1. 체질량지수

환자군과 대조군에서 기본으로 측정된 체질량지수의 평균값은 각각 23.0±2.8kg/m², 21.9±4.0kg/m²으로 서로 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 환자군에서는 남성호르몬차단요법 1년 후 체질량 지수가 24.1±2.8kg/m²로 유의한 증가를 보였지만 (p<0.001, Table 2), 대조군에서는 1년 뒤 21.8±3.8 kg/m²로 유의한 차이가 없었다 (Table 3). 양 군 사이의 1년 전후 체질량지수의 변화에는 유의한 차이가 있었다 (p=0.005, Table 4).

Table 1. Baseline patient characteristics of patients and controls

Characteristic	Patients (n=148)	Controls (n=100)	p-value
Mean age (SD)	71 (8)	70 (8)	0.236*
Mean BMI (SD), kg/m ²	23.0 (2.8)	21.9 (0.2)	0.274*
Mean fat thickness (SD), mm	16.6 (6.1)	15.1 (5.5)	0.919
Mean Hb (SD), gm/dl	13.0 (1.8)	12.8 (1.9)	0.390*
Mean total cholesterol (SD), ng/ml	162 (34)	158 (34)	0.706*
Mean BMD (SD), g/cm ²	0.95 (0.13)	0.93 (0.15)	0.263*

SD: standard deviation, BMI: body mass index, Hb: hemoglobin, BMD: bone mineral density, *Independent t-test.

Table 2. Comparison of variables between before and after ADT in patients

Variables	Before ADT	After ADT	p-value
Mean BMI (SD), kg/m ²	23.0 (2.8)	24.1 (2.8)	<0.001*
Mean fat thickness (SD), mm	16.6 (6.1)	20.4 (4.9)	<0.001
Mean Hb (SD), gm/dl	13.0 (1.8)	12.2 (1.6)	<0.001*
Mean total cholesterol (SD), ng/ml	162 (34)	163 (35)	0.676*
Mean BMD (SD), g/cm ²	0.95 (0.13)	0.91 (0.14)	<0.001*

SD: standard deviation, BMI: body mass index, Hb: hemoglobin, BMD: bone mineral density, *paired t-test.

Table 3. Comparison of variables between baseline and after 1 year in controls

Variables	Baseline	After 1 year	p-value
Mean BMI (SD), kg/m ²	21.9 (4.0)	21.8 (3.8)	0.699*
Mean fat thickness (SD), mm	15.1 (5.5)	15.5 (6.0)	0.548
Mean Hb (SD), gm/dl	12.8 (1.9)	12.4 (2.3)	0.017*
Mean total cholesterol (SD), ng/ml	158 (34)	154 (39)	0.284*
Mean BMD (SD), g/cm ²	0.93 (0.15)	0.94 (0.15)	<0.181*

SD: standard deviation, BMI: body mass index, Hb: hemoglobin, BMD: bone mineral density, *paired t-test.

Table 4. Comparison of changes of variables after 1 year between both group

Variables	Patients (n=148)	Controls (n=100)	p-value
dBMI (SD), kg/m ²	1.1 (1.0)	-0.1 (1.7)	0.005*
dFat thickness (SD), mm	3.8 (4.3)	0.5 (3.8)	0.004
dHb (SD), gm/dl	-0.9 (1.9)	-0.5 (1.9)	0.130*
dTotal cholesterol (SD), ng/ml	2 (38)	-4 (34)	0.304*
dBMD (SD), g/cm ²	-0.33 (0.03)	0.01 (0.03)	<0.001*

d: difference, SD: standard deviation, BMI: body mass index, Hb: hemoglobin, BMD: bone mineral density, *Independent t-test.

2. 지방두께

환자군과 대조군에서 기본으로 측정된 지방두께의 평균 값은 각각 16.6±6.2mm, 15.1±5.5mm로 서로 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 환자군에서는 1년 후 측정된 지방두께는 20.4±4.9mm로 유의한 증가가 있었지만 (p<0.001, Table 2), 대조군에서는 15.5±6.0mm로 유의한 차이가 없었다 (Table 3). 1년 전후 지방두께의 변화는 양 군 사이에 유의한 차이가 있었다 (p=0.004, Table 4).

3. 혈색소

환자군과 대조군에서 기본으로 측정된 혈청 혈색소 수치의 평균값은 각각 13.0±1.8gm/dl, 12.8±1.9gm/dl였고, 양 군간의 유의한 차이는 없었다 (Table 1). 1년 후 시행한 검사에서 환자군의 혈색소 수치는 12.2±1.6gm/dl로 유의한 감소를 보였고 (p<0.001, Table 2), 대조군에서도 12.4±2.3 gm/dl로 유의한 감소를 보였다 (Table 3). 양 군간의 혈색소 수

치 감소의 정도에는 유의한 차이가 없었다 (Table 4).

4. 총 콜레스테롤

환자군과 대조군에서 기본으로 측정된 혈청 총 콜레스테롤 수치의 평균값은 각각 162±34ng/ml, 158±34ng/ml였고, 양 군간의 유의한 차이는 없었다 (Table 1). 1년 후 총 콜레스테롤 수치의 변화는 환자군 및 대조군 모두 유의한 차이가 없었다 (Table 2, 3).

5. 골밀도

환자군과 대조군에서 기본으로 측정된 골밀도의 T-score 평균값은 각각 0.95±0.13g/cm², 0.93±0.15g/cm²으로 서로 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 그러나 1년 후 시행한 골밀도에서는 환자군에서는 0.91±0.14g/cm²로 유의한 감소를 보였지만 (p<0.001, Table 2), 대조군에서는 0.94±0.15g/cm²로 유의한 변화가 없었다 (p=0.181, Table 3). 1년 전, 후 골밀도의 변화는 양 군 사이에 유의한 차이가 있었다 (p<0.001, Table

4).

고 찰

최근에 남성호르몬차단요법에 따른 다양한 부작용에 대한 연구가 보고되면서 이 치료법의 부작용에 대한 관심이 늘어나고 있다. 우선 혈중 테스토스테론 수치의 감소에 의해 근력감소, 열감, 체중증가, 성욕감소, 발기부전 등의 부작용이 발생하여 삶의 질을 저하시킨다. 또한 최근에는 남성호르몬차단요법과 당뇨, 관상동맥질환, 골다공증과 같은 대사성 증후군과 관련된 부작용에 대한 관심이 높아지고 있고 이에 대한 사망률도 증가하는 것으로 보고되고 있다.⁵

본 연구에서 전립선암 환자군에서 남성호르몬차단요법 시행 이전에 측정된 체질량지수와, 지방두께는 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다. 비만은 대사증후군의 구성 질환 중 전립선암과의 관계가 가장 활발하게 연구되고 있으나 아직까지 논란의 여지가 있다. 체질량지수가 높은 군에서 전립선암의 유병률이 증가한다는 보고⁶가 있는 반면, Porter와 Stanford⁷는 비만은 남성호르몬 활성을 감소시켜 궁극적으로는 전립선암의 위험도가 낮아진다고 상반된 주장을 하였다. 항남성호르몬은 남성에서 체구성을 결정하는데 중요한 역할을 한다. 혈중 테스토스테론의 농도는 근육량과는 양의 상관관계를 보이고 지방량과는 음의 상관관계를 보인다.⁸ Matthew⁹는 다기관 연구를 통하여 비전이성 전립선암 환자에게 남성호르몬 차단요법을 시행한 결과 혈중 테스토스테론 농도는 79.9±3.0%가 감소하였고, 몸무게는 1.8±0.5% 감소하였고, 지방량은 11.0±1.7% 증가하였다고 보고하였다. 다른 연구에서도 유사한 결과를 보였다.¹⁰⁻¹² 본 연구에서는 전립선암 환자군에서 남성호르몬차단요법을 시행한 결과 체질량지수는 1년 뒤 4.8% 증가하였고 지방두께는 22.9% 증가하였다. Matthew 등¹³의 다른 연구 보고에 의하면, leuprolide와 bicalutamide로 남성호르몬차단을 시행하였을 때, 전형적인 대사성증후군과는 달리 adiponectin의 수치는 의미 있게 증가하나 resistin, Creactive protein (CRP), plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1)의 수치는 변화가 없다고 보고하였다. 따라서 동물 및 인체 시험에서 비만과 관련이 있는 것으로 알려진 adiponectin의 수치의 감소가 남성호르몬차단요법에 의한 비만과 관련이 있을 것으로 생각되나 아직까지 비만의 병태생리에 중요한 지방세포의 기능에 대해 자세히 알려진바 없고 복부 비만을 대변하는 표준화된 측정의 지침이 마련되어 있지는 않다. 하지만, 남성호르몬차단요법에 의한 지방 축적은 주로 피하지방에 의한 것이고, 내장지방에는 의미 있는 변화가 나타나지 않는 것으로 보고되고 있다.¹² 이러한 체구성의 변화는 피곤함, 에

너지 감소, 정서적 고통 등 삶의 질에 나쁜 영향을 미칠 수 있다.¹⁴ 또한 비만은 심혈관질환, 성인형 당뇨병, 뇌혈관질환, 골관절염, 일부 암 발생의 위험을 증가시킨다.¹⁵ 따라서 전립선암 환자에서 남성호르몬차단요법을 시행 받고 있는 경우 운동, 식이조절 등의 비만관리에 신경을 써야 할 것이다. 남성호르몬은 적혈구생성촉진인자 (erythropoietin)의 생산을 증가시키고 또한 적혈구전구세포를 직접 활성화시켜 적혈구 생성 (erythropoiesis)에 도움을 준다.¹⁶ 본 연구에서는 남성호르몬 차단요법 시행 1년 후 혈색소 수치는 시행 이전에 비하여 6.2% 유의한 감소를 보였고 대조군에서는 1년 후 3.1% 유의한 감소를 보였다. 다른 보고에 의하면 10% 이상의 감소를 보이고 있는데⁹ 향후 더 큰 규모의 연구를 통한 확인이 필요할 것으로 생각된다. 콜레스테롤 섭취와 전립선암과의 관계에 대해서는 아직 이견이 많고 명확히 밝혀지지 않았다. 혈중 콜레스테롤의 상승은 전립선암 진행을 촉진시키고, AKt (Arabidosis K⁺ transporter) 인산화를 증가시키며, 세포고사 (apoptosis)를 감소시킨다. 또, 세포막의 높은 콜레스테롤 수치는 미세하게 조절되는 지질-단백질 균형의 장애를 유발하여 세포 신호전달 체계의 혼란을 유발한다.¹⁷ 이와 더불어 세포막의 콜레스테롤은 신호 단백질 조성고 신호방출에 직접적인 영향을 줌으로써 전립선암의 진행을 촉진시키는 작용을 한다고 보고했다.¹⁸ Bravi 등¹⁹은 고콜레스테롤혈증이 전립선암의 발생과 유의한 상관관계가 있다고 보고하였다. Fiorenza 등²⁰은 다른 요인들이 배제된 상태에서 암은 인간에서 혈중 콜레스테롤 수치를 낮춘다고 보고했다. 또한 혈중 콜레스테롤과 관련된 보고들은 혈중 콜레스테롤 수치와 암발병 위험과는 유의한 상관관계가 없다고 보고하였다.^{21,22} 낮은 남성호르몬 수치는 죽상동맥경화증의 위험요소로 입증되어있다. 실제로 테스토스테론이 낮은 남성에서 테스토스테론의 복용은 혈중 총콜레스테롤을 감소시키고, 성인형 당뇨가 있는 환자에서 테스토스테론치료는 포도당의 생체항상성을 개선시키는 것이 입증되었다. 국외 다양한 보고를 보면 남성호르몬차단요법은 총 콜레스테롤, 중성지방 및 HDL의 수치를 증가시킨다고 하였다.^{23,24} 본 연구에서는 전립선암 환자군과 대조군 사이에 처음 측정된 혈청 총 콜레스테롤 수치는 유의한 차이가 없었고 1년 후에 측정된 수치에서도 유의한 차이가 없었다. 이는 서구인과 다른 식생활 습관이 원인일 수 있으나 향후 대규모 연구를 통한 확인이 필요할 것으로 생각된다. 정상 노령 남성에서 발생하는 골밀도의 감소가 1년에 1-2.3%인 반면에²⁵ 전립선암에서 호르몬 요법 첫 1년에 4-10%의 골밀도가 감소한다.²⁶⁻²⁸ 본연구에서는 전립선암 환자 군에서는 호르몬치료를 받은 첫 1년에 골밀도가 4.2% 감소하였고 정상인에서는 의미 있는 차이가 없었다. 일반

적으로 호르몬치료를 받는 전립선암을 가진 남성은 골절 발생률이 5%로 비슷한 연령의 정상인에 비하여 골절의 위험이 3배 이상 높다.²⁹ 호르몬 치료가 골밀도를 감소시키는 기전으로, estrogen과 androgen은 골 합성과 재흡수 사이의 균형을 유지하는데 중요한데 testosterone과 같은 androgen은 testosterone의 estrogen으로의 aromatization을 통해 골재흡수를 감소시키는 작용을 하는데, 호르몬 치료는 이러한 정상적인 호르몬 균형을 무너뜨려 골재흡수를 증가시켜서 골밀도를 감소시킨다고 보고하고 있다.^{30,31} 이처럼 남성호르몬 억제요법을 사용하는 전립선암 환자에서 골다공증의 위험은 증가하고 골다공증에 의한 골절은 사망률 증가와 밀접한 관계가 있기 때문에 이 문제에 대해 더욱 많은 관심을 가져야 할 것으로 생각한다. 한국인 전립선암 환자의 골밀도에 영향을 주는 위험인자에 대한 다기관 연구 결과 전립선암 환자에서 대조군에 비해 골밀도가 감소되어 있으며 이러한 경향은 환자의 나이가 많을수록, 체질량지수가 낮은 마른 체형일수록, 또 남성호르몬이 낮을수록 심하였다.³² 그러므로 전립선암 환자에서 호르몬요법을 고려한다면 위험 요소를 가진 환자에서 치료에 앞서 골밀도 검사와 이를 바탕으로 한 골다공증의 예방과 적절한 추적검사를 통한 치료가 필요하다.

결 론

한국인은 전립선 암으로 1년정도 ADT를 시행한 경우 호르몬 치료를 받지 않는 환자군에 비해 복부 피하지방의 축적과 함께 몸무게가 늘며, 혈색소 감소 및 골밀도가 감소하는 변화가 발생한다. 이로 인해 비만으로 인한 합병증, 만성 빈혈, 골절의 위험도 등이 증가할 것으로 보이며 이러한 부작용들이 전립선암 환자에서 비암성 사망률을 증가시킬 것으로 추정된다. 따라서 호르몬 치료를 지속적으로 하는 경우에는 주기적인 체중 측정 등을 통하여 비만을 예방하기 위한 운동 프로그램을 실시하고, 혈액검사를 통한 만성 빈혈 예방 및 골밀도 검사를 통한 골다공증이나 골절예방을 위한 치료약제 사용을 고려해야 한다.

REFERENCES

1. Annual report of the Korea central cancer registry 2005, ministry of health and welfare republic of Korea, 2008
2. Kawakami J, Cowan JE, Elkin EP, Latini DM, Duchane J, Carroll PR. Androgen deprivation therapy as primary treatment for localized prostate cancer. data from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE). *Cancer* 2006;106:1708-14

3. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6410-7
4. Nishiyama T, Ishizaki F, Anraku T, Shimura H, Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on metabolism in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:657-60
5. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-part III: quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1033
6. Freedland SJ, Terris MK, Platz EA, Presti JC Jr. Body mass index as a predictor of prostate cancer: development versus detection 272 on biopsy. *Urology* 2005;66:108-13
7. Porter MP, Stanford JL. Obesity and the risk of prostate cancer. *Prostate* 2005;62:316-21
8. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest* 1999;22: 110-6
9. Matthew RS. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2004; 63:742-5
10. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, et al. The effect of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4261-7
11. Tayek JA, Heber D, Byerley LO, Steiner B, Rajfer J, Swerdloff RS. Nutritional and metabolic effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. *Metabolism* 1990;39:1314-9
12. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:599-603
13. Matthew RS, Hang L, Mary AF, David MN. Adipocytokines, obesity, and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer. *Urology* 2008;71:318-22
14. Herr HW, O'Sullivan. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000;163:1743-6.
15. Burton BT, Foster WR, Hirsh J. Health implication of obesity: an NIH Consensus Development Conference. *Int J Obes* 1985;9:155-70
16. Shahidi NT. Androgens and erythropoiesis. *N Engl J Med* 1973;289:72-80
17. Zhuang L, Kim J, Adam RM, Solomon KR, Freeman MR. Cholesterol testing alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts. *J Clin Invest* 2005;115:959-68
18. Keller RK, Arnold TP, Fliesler SJ. Formation of 7-dehy-

- drocholesterol containing membrane rafts in vitro and in vivo, with relevance to the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 2004;45:347-55
19. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Montella M, et al. Self reported history of hypercholesterolemia and gallstones and the risk of prostate cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:1014-7
20. Fiorenza AM, Branchi A, Sommariva D. Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:141-5
21. Wu Y, Zheng W, Sellers TA, Kushi LH, Bostick RM, Potter JD. Dietary cholesterol, fat and lung cancer incidence among older woman: the Iowa Women's Health study (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:395-400
22. Veierod MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of lung cancer: a prospective study of 51,452 Norwegian men and women. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:540-9
23. 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 (Lond)* 2003;104:195
24. Jennifer Y, Judi M, Marc BG, Gajanan B, Glenn JB. The effect of Androgen deprivation therapy on fasting serum lipid and glucose parameters. *J Urol* 2006;176:520-5
25. Orwoll ES, Oviatt SK, McClung MR, Deftos LJ, Sexton G. The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. *Ann Intern Med* 1990;112:29-34
26. Eriksson S, Eriksson A, Stege R, Calstrom K. Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchiectomy and with estrogen. *Calcif Tissue Int* 1995;57:97-9
27. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999;161:1219-22
28. Smith MR. Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2002;60:79-85
29. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Grahah SD Jr. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostatic carcinoma. *Cancer* 1997;79:545-50
30. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:204
31. Mittan D, Les S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3656
32. Jung SI, Kim SO, Kang TW, Kwon DD, Park JY, Cheon J, et al. A multicenter prospective study of the risk factors affecting bone mineral density in Korean patients with prostate cancer. *Korean J Urol* 2009;50:327-32