

Metabolički učinci androgen deprivirajuće terapije u bolesnika s nemetastatskim karcinomom prostate

Mišković, Karmen

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:281039>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Karmen Mišković

**METABOLIČKI UČINCI ANDROGEN DEPRIVIRAJUĆE TERAPIJE U
BOLESNIKA S NEMETASTATSKIM KARCINOMOM PROSTATE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

doc . dr. sc. Anela Novak

Split, srpanj 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Karmen Mišković

**METABOLIČKI UČINCI ANDROGEN DEPRIVIRAJUĆE TERAPIJE U
BOLESNIKA S NEMETASTATSKIM KARCINOMOM PROSTATE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

doc . dr. sc. Anela Novak

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Karcinom prostate.....	2
1.1.1. Anatomija i fiziologija prostate.....	2
1.1.2. Epidemiologija i rizični čimbenici.....	2
1.1.3. Patologija.....	4
1.1.4. Klinička slika.....	6
1.1.5. Dijagnoza.....	7
1.1.6. Određivanje stadija bolesti.....	8
1.1.7. Liječenje lokaliziranog raka prostate.....	9
1.1.8. Androgen deprivirajuća terapija.....	11
1.1.9. Neželjeni učinci antiandrogene terapije na koštani metabolizam i osteoporoza.....	12
1.1.10. Povezanost koncentracije testosterona u krvi s inzulinskom rezistencijom.....	13
1.1.11. Predijabetes, dijabetes i metabolički sindrom.....	14
1.1.12. Metabolički učinci androgen deprivirajuće terapije.....	15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	18
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	20
3.1. Ispitanici.....	21
3.2. Postupci.....	21
3.2.1. Antropometrijska mjerenja.....	21
3.2.2. Laboratorijski parametri.....	21
3.3. Statistička analiza podataka.....	21
4. REZULTATI.....	23
5. RASPRAVA.....	43
6. ZAKLJUČCI.....	47
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	49
8. SAŽETAK.....	53
9. SUMMARY.....	55
10. ŽIVOTOPIS.....	57

1. UVOD

1.1. Karcinom prostate

1.1.1. Anatomija i fiziologija prostate

Prostata je žlijezda, koja se nalazi ispod mokraćnog mjehura i okružuje početni dio uretre. Glatki mišići prostate se mogu kontrahirati te istisnuti tako sekret žlijezde kroz otvore u uretru. Sekret pomaže pokretljivosti sperme i neutralizira vaginalnu kiselost. vlakna glatkih mišića su inervirana simatičkim živcima pelvičnog pleksusa.

Prostatu obavija kapsula, građena od vezivnog tkiva i glatkih mišića. Sadrži tri tipa žlijezda. Unutarnje mukozne žlijezde (odgovorne za hiperplaziju kod starijih muškaraca), srednje submukozne žlijezde i glavne (vanjske žlijezde koje čine glavninu prostatičnog sekreta- od njih nastaje karcinom prostate). Sekret sadržava uglavnom vodu, kiselu fosfatazu, kolesterol, puferirajuće soli i fosfolipide (1).

Unutarnje mukozne žlijezde secerniraju sluz kroz brojne male otvore u uretri. Submukozne žlijezde secerniraju u lateralnu stijenku uretre, a glavne prostatične žlijezde secerniraju u veliki otvor na stražnjoj stijenci. Većina prostatične tekućine je produkt 30 do 50 tubuloalveolarnih žlijezda. Sve tri žlijezde su obavijene visokim kolumnarnim epitelom i brojnim manjim stanicama te fibromuskularnim tkivom. Povećanje može biti benigno kao hiperplazija mukoznih žlijezda ili maligno ako se povećaju glavne žlijezde. Muškarci srednjih godina u SAD-u imaju 10% šanse za razvijanje raka prostate (2).

1.1.2. Epidemiologija i rizični čimbenici

Rak prostate najčešća je maligna neoplazija u muškaraca. Čini 32% svih malignih tumora te je po učestalosti drugi najčešći rak, nakon raka pluća (3). Porast incidencije karcinoma prostate može se zahvaliti i probiru, za prostatu specifičnim antigenom (PSA) kojim se bolesnici otkrivaju u ranijim stadijima bolesti. Osim što se povisila incidencija, smanjila se smrtnost od raka prostate, a to se može objasniti otkrivanjem karcinoma u ranijim stadijima jer je tada i manje biološki agresivan uz učinkovite modalitete liječenja. Incidencija raka prostate je u Republici Hrvatskoj 2014. godine iznosila 83/100.000, s 1.708 oboljelih (3). Rijetko se javlja u muškaraca ispod pedesete godine, a pojavnost mu raste nakon 60.-e godine. Incidencija doseže svoj vrhunac oko 80.-e godine. Karcinom prostate se rijetko pojavljuje kod muškaraca koji su prije puberteta bili kastrirani i u muškaraca koji imaju manjak 5 α -reduktaze. Sumnja se da kao rizični čimbenici mogu djelovati i neki čimbenici okoliša (rad u drvnoj i industriji nuklearnoj, kod vatrogasaca, izloženost policikličkim aromatskim ugljikovodicima i kadmiju) te prehrana bogata mlijekom,

kalcijem, mesom i mastima, a siromašna voćem, povrćem te vitaminom A. Pokazao se i nešto veći rizik kod vazektomiranih osoba. Rak prostate u oca ili brata za dva do tri puta uvećava rizik. Od ukupnog broja se pet do deset posto od svih slučajeva raka prostate povezuje s nasljednim čimbenicima (3). Incidencija je vezana za dob, a najveća je u starijih muškaraca. Medijan je pojavnosti sa sedamdeset dvije godine. U Ujedinjenom Kraljevstvu su u 36% slučajeva dijagnoze postavljene kod muškaraca sa 75 godina, ali samo 1% kod muškaraca ispod 50 godina. U petnaest je posto slučajeva pozitivna obiteljska anamneza. Dva do tri puta je češće u osoba čiji su brat ili otac također oboljeli, u usporedbi s osobama koje imaju negativnu obiteljsku anamnezu). Prehrana s visokim udjelom masti također povećava rizik. Visok se unos kalcija također smatra rizičnim čimbenikom, jer se radi toga smanjuje koncentracija 1,25-dihidroksikolekaciferola, koji se smatra protektivnim faktorom za pojavnost raka prostate (zabilježena veća stopa oboljelih kod onih koji su konzumirali više mliječnih proizvoda). Povećan je rizik od oboljevanja i kod osoba koje imaju povišenu koncentraciju *insulin like growth* faktora u krvi (4).

Varijacije po geografskoj raspodjeli i rasama mogu se objasniti različitim pristupima liječenju i screeningu te različitom izloženošću rizičnim čimbenicima. Također, karcinogeni različito mogu djelovati ovisno o genotipu. Malo se slučajeva može objasniti okolišnim utjecajima te oni još uvijek nisu razjašnjeni. Suprotno tomu, genska je sklonost pronađena u brojnim studijama (5). Na obdukciji muškaraca zbog nekih drugih razloga starih između 30 i 40 godina života žarište se raka prostate nađe u njih 27%, a u osoba starijih od 80 godina u više od 60% slučajeva. Najvažniji su čimbenici u etiologiji nastanka: rasna i etnička pripadnost, genska sklonost, dob, prehrana, kronična upalna stanja i hormoni. Najveći je čimbenik rizika životna dob; pa je tako rizik za razvoj karcinoma prostate od četrdesete do pedeste godine života jedan na 103, a između šezdesete i osamdesete godine jedan na osam muškaraca. Povećana učestalost oboljevanja crnaca smatra se da je posljedica veće plazmatske koncentracije testosterona, a i većeg afiniteta povezivanja testosterona s androgenim receptorom. Također, pokazalo se da što neka osoba ima dulje telomere, to jest postojanje većeg broja ponavljanja CAG-tripleta androgenog receptora u promotorskoj regiji, ima manji afinitet povezivanja testosterona za androgeni receptor i time manji i rizik od razvoj raka prostate (6). U osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom, što se oboljevanje bliskih članova obitelji ranije javlja, tako se povećava rizik. Oko devet posto karcinoma naslijedno je i povezano s kromosomom 1 te naslijedni oblik uobičajeno zahvaća muškarce koji su mlađi od 55 godina. U novije je vrijeme sve više izvještaja koji povezuju pojavnost karcinoma prostate s bolestima koje su spolno prenosive, to se pogotovo odnosi

na klamidije i HPV. Na patohistološkim preparatima prostatičnog tkiva neposredno uz karcinomsko tkivo te uz prostatičnu intraepitelnu novotvorinu (PIN) je uočena proliferacija epitela te aktivacija upalnih stanica, koja se zove proliferative inflammatory atrophy (PIA) (6). Kronična upala dovodi do nastanka nekoliko tipova raka te se smatra da može poticati i nastanak raka prostate. Ova pretpostavka zasniva se na tome da su pronađene upalne stanice u prostatičnom mikrookruženju te je upala bila povezana s prekursorskim lezijama, tzv. proliferativna upalna atrofija (PIA). Upala može poticati karcinogenezu oksidativnim stresom i nastajanjem radikala kisika koji induciraju mutacije. Osim toga, upalni stres može prouzrokovati epigenetičke promjene koje zatim dovode do neoplastične transformacije. Takva upalna atrofija može se javljati češće kod ljudi koji imaju takav fenotip da su skloniji razvoju genskih promjena koje će dovesti do nastanka prostatične intraepitelne neoplazije i karcinoma prostate. Istraživanja na životinjama također potvrđuju ovakvu hipotezu o upali koja naposljetku dovodi do pojave karcinoma prostate i njegove progresije. Ključan pokretač upalnog mikrookruženja mogu biti upale prostate. Stoga, otkrivanje mikrobioma urina ukazuje na potencijalni izvor učestalih izlaganja prostate različitoj količini mikroorganizama (7).

Mnoge su studije utvrdile i da su steroidni hormoni jako izraženi u karcinomski izmijenjenom tkivu prostate. Estrogenska terapija je učinkovita u liječenju raka prostate te su razine testosterona i dihidrotestosterona povećane unutar karcinomskih stanica prostate u odnosu na zdravo tkivo prostate. Sve navedeno ukazuje na važnost uloge spolnih hormona u patogenezi raka prostate. To je i jedan od razloga zbog kojeg je teško precizno odrediti rizične čimbenike jer su kompleksne interakcije između nekoliko hormona (testosterona, 5-alfa reduktaze, sex hormone binding globulina-SHBG i estrogena) te okolišnih čimbenika (8).

1.1.3. Patologija

Prostata se razvija od epitelnih invaginacija koje se pojavljuju tijekom trećeg gestacijskog mjeseca u distalnoj uretri, od kojih se razvijaju pet neovisnih grupa tubula, koji kasnije formiraju prostatičnu žlijezdu. U pubertetu, pod utjecajem testosterona, prostata se uvećava i doseže masu od oko 20 g. Nakon pedesete godine prostata ili atrofira ili se povećava u obliku nodularne hiperplazije (i atrofija i hiperplazija su česte u starijih muškaraca). Do osamdesete godine polovica prostatičnih acinusa su obliterirala (9). Normalan je rast i diferencijacija prostate pod kontrolom androgena. Testosteron koji je nastao unutar Leydigovih stanica testisa se pretvara u 5-dihidrotestosteron pomoću

enzima 5 α -reduktaze (primarno lociranog u jezgrama stanica epitela prostate). 5-dihidroksitestosteron se smatra najpotentnijim androgenom, koji kontrolira i normalan prostatični razvoj, ali i proliferativne poremećaje prostate; nodularna hiperplaziju i adenokarcinom (9). Tijekom puberteta prostata se povećava kao odgovor na povećanu sintezu testosterona. Prostatični rast se ne odvija nakon prepubertetske kastracije ili u slučajevima pseudohermafroditizma zbog deficita 5 α -reduktaze i posljedičnog nedostatka 5-dihidroksitestosterona. Pacijenti s ovim stanjima neće razviti nodularnu hiperplaziju ni adenokarcinom prostate kasnije u životu. Većina adenokarcinoma su acinarnog podrijetla i karakterizirani su malim do srednje velikim žlijezdama, kojima manjka organizacije i strome (9). Dobro diferencirani tumori pokazuju uniformne žlijezde koje su poredane u jednom redu stanica. Jednoredni epitel sastavljen od kuboidnih stanica je najčešći kriterij za utvrđivanje dijagnoze prostatičnog adenokarcinoma. Progresivni gubitak diferencijacije prostatičnog adenokarcinoma je karakteriziran povećanom varijabilnošću žlijezdane veličine i konfiguracije, papilarnim i kribriformnim obrascima i rudimentarnoj formaciji žlijezda (ili bez forme) sa samo solidnim tračcima infiltrirajućih tumorskih stanica. Također, može postojati i netipičan oblik, u kojemu je adenokarcinom sastavljen od malih nediferenciranih stanica, koje rastu bez dokaza o ikakvoj strukturnoj organizaciji (9).

Tumori nastaju od predstojničnih perifernih žlijezda. Maligna je transformacija postupna i najprije se očituje u obliku preinvazivne neoplazme (*prostatic intraepithelial neoplasia*, PIN). Karcinom je često multifokalan. Karcinomi prostate mogu imati presadnice u lokalnim limfnim čvorovima, a hematogeno se šire i u distalne organe. Najčešće metastaze nađu se u kostima. Mogu biti dobro i slabo diferencirani. Najrasprostanjeniji sustav je stupnjevanja po Gleasonu. U tom sustavu se gradira stupanj diferencijacije neoplastično promijenjenih žlijezda na ljestvici od jedan do pet. Jedan se broj daje najčešćem obliku žlijezda, a drugi drugom po učestalosti, zatim se oba zbroje. Gleasonov stupanj nosi prognostičko značenje: ukoliko je stupanj manji, prognoza je povoljnija (10). Intraduktalna je neoplazija prostate oblik displazije iz koje može nastati karcinom prostate (3). Više od 95% malignih novotvorina prostate su adenokarcinomi. Prostatični adenokarcinom potječe iz prostatičnih acinusa, ali vrlo rijetko može nastajati iz prostatičnih duktusa te takav oblik karcinoma ima veoma lošu prognozu. Rak možemo podijeliti na klinički značajni i indolentni ovisno o njegovom biološkom ponašanju. Indolentni se rak uglavnom pojavljuje kod starijih osoba i ima maleni rizik progresije i stvaranja presadnica. Klinički značajan se pojavljuje kod mlađih osoba te ima veliki rizik napredovanja i stvaranja metastaza. U sedamdeset se posto slučajeva rak razvija unutar perifernog dijela žlijezde. Prostatična

intraepitelna neoplazija (PIN) sastoji se od benignih acinusa i kanalića koji su obloženi citološki atipičnim stanicama. PIN se može klasificirati u dvije kategorije; niski te visoki gradus. Ova je podjela značajna klinički radi toga što je visokogradusni PIN u mnogo slučajeva (80%) pronađen kod invazivnog adenokarcinoma, ali je kod onog niskog gradusa taj rizik malen. Važno je napomenuti da je prostatična intraepitelna neoplazma reverzibilna promjena. Adenokarcinom prostate se lokalno širi izvan čahure prostate u masno tkivo te može infiltrirati sjemene mjehuriće. Limfogeno širenje je prvenstveno u zdjelčne limfne čvorove, posebno opturatorne. U kostima najčešće daje osteoblastične presadnice (6).

1.1.4. Klinička slika

U većine se oboljelih dijagnoza karcinoma prostate danas postavlja kod asimptomatskih bolesnika, a u kojih je karcinom otkriven biopsijom. Razlog je za biopsiju najčešće povećana koncentracija PSA ili pronalazak tvrdih čvorova prilikom digitalne transrektalne palpacije prostate (6). Simptomi se lokalne invazije pojavljuju relativno kasno, a obuhvaćaju opstrukciju rektuma ili mokraćnog mjehura. Bol u kostima uzrokovana presadnicama nerijedak je simptom u uznapredovaloj bolesti (6). Određivanje plazmatskog PSA je važan test za dijagnozu maligne neoplazme prostate. Nažalost, povišena koncentracija PSA se nalazi samo kod oko 75% oboljelih, a mnogi pacijenti sa slabo diferenciranim i anaplastičnim tumorima imaju normalnu PSA koncentraciju (6). Lažno pozitivni nalazi također su važan problem: u 60% pacijenata koji imaju povišenu koncentraciju PSA nema karcinoma, a kod njih je povećani PSA najvjerojatnije posljedica infarkta, upala i nekroze normalnog prostatičnog tkiva ili hiperplazije. PSA se također može povišiti nakon transrektalne prostatične palpacije. Prognoza ovisi ponajprije o raširenosti tumora, ali djelomično i o histopatološkom stupnju (6). Razmatrajući samo klinički stadij, prognoza je ovakva po TNM-sustavu:

T1- klinički neuočljiva novotvorina-slučajno otkrivena u prostati koja je uklonjena radi hiperplazije- izgledi su 95% da će pacijent preživjeti 5 godina

T2- novotvorina ograničena na prostatično tkivo-vjerojatnost je 90% da će pacijent preživjeti 5 godina

T3- neoplazma se širi kroz čahuru- izgledi su 40% da će pacijent preživjeti 5 godina

T4- neoplazma se diseminirala na okolne organe ili je metastazirala-10% je vjerojatno da će bolesnik preživjeti 5 godina. Presadnice se najčešće pronalaze u kralježnici (6).

Većina bolesnika ima tumore ograničene na prostatu i niskog Gleasonova stupnja (6 i 7) te se kod njih može očekivati 90%-tno preživljenje od petnaest godina. Pacijenti koji imaju

karcinom višeg stupnja i kod kojih se neoplazija proširila izvan prostate imaju puno lošiju prognozu te dožive pet godina u samo 40% slučajeva (6). Bolesnici se najčešće žale na probleme s mokrenjem, frekvencijom, otežanim početkom i nikturijom. Aksijalni je skelet najčešća lokalizacija metastaza pa se tada bolesnici prezentiraju s boli u leđima. Rak se širi u kosti i regionalne limfne čvorove, a metastaze u jetru, pluća i ostale organe su rjeđe (3). Simptomi, između ostalog, uključuju erektilnu disfunkciju i makrohematuriju. Štoviše, postoji značajno preklapanje u simptomima karcinoma prostate i benignim stanjima koja zahvaćaju prostatu, kao što su benigna hipertrofija prostate i prostatitis, koji otežavaju razlikovanje bolesti na temelju simptoma. PSA može biti lažno pozitivan i lažno negativan pa će tako utjecati na kliničku korisnost testa (11). Ipak, u početnoj fazi većina je bolesnika asimptomatska (6).

1.1.5. Dijagnoza

Digitorektalni pregled (DRP), transrektalnim ultrazvukom vođena biopsija te vrijednosti PSA u serumu metode su kojima se rano otkriva karcinom prostate. Digitorektalnim pregledom se mogu palpirati tumorski čvorovi veličine već od 2 cm³. Ako se čvor palpira prilikom pregleda prostate indicirana je TRUS-biopsija prostate bez obzira na vrijednost PSA (6). Prostata specifični antigen serinska je proteaza koju izlučuju epitelne prostatične stanice, a održava sjemensku tekućinu tekućom. Iako je PSA do milijun puta u većoj koncentraciji u sjemennoj tekućini nego u krvi ima ključno značenje za rano otkrivanje raka prostate. To je organski specifičan, ali ne i tumorski specifičan marker. Stoga, povišene vrijednosti se nalaze i kod bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (BHP), prostatitisom, kao i nakon endoskopskih zahvata, masaže prostate ili biopsije prostatičnog tkiva (6). Što je vrijednost PSA manja to je manja i vjerojatnost da ćemo dijagnosticirati rak prostate. Normalni raspon serumskih koncentracija PSA je od nula do četiri ng/mL. Ima najveću pozitivnu prediktivnu vrijednost za postavljanje rane dijagnoze karcinoma prostate, koja još i više poraste ukoliko se uz mjerenje PSA učini i DRP (6). Danas je općeprihvaćeno stajalište da je indikacija za biopsiju prostate vrijednost PSA veću od četiri ng/mL, čak i ako pacijent nema čvor koji se može palpirati digitorektalno. Također se mjeri i slobodni PSA, koji nije vezan za plazmatske bjelancevine i omjer slobodnog i ukupnog PSA, čije su granične vrijednosti od petanest do dvadeset posto. Što je veći omjer slobodnog i ukupnog PSA, to su izgledi za postavljanje dijagnoze raka prostate niži. Ovaj je omjer posebno značajan u slučajevima kada su PSA vrijednosti između četiri i deset ng/mL (6). Ponekad veliki dijagnostički značaj ima i vrijeme udvostručenja PSA, brzina porasta PSA, gustoća

PSA (koncentracija PSA u nekom određenom volumenu), kao i ostali molekularni oblici PSA (vezani i pro-PSA). Ovi posljednji su izrazito važni kod praćenja bolesnika s već dokazanim karcinomom te u bolesnika poslije radikalnih terapijskih zahvata (6). Definitivna se dijagnoza raka prostate postavlja na temelju prostatične biopsije. Ipak, ima komplikacije, koje uključuju sepsu, hospitalizaciju, krvarenje, i bolnost. Osim serumskih markera, urinarni biomarkeri također mogu pomoći u donošenju odluke o dijagnozi i prognozi. Također, se može koristiti i magnetna rezonancija te se ispituju novije metode, poput DNA metilacije, miRNA i lncRNA (12). Identifikacija i karakterizacija bolesti su postale sve preciznije kroz poboljšanu stratifikaciju rizika i bolju magnetsku rezonanciju i funkcijski imaging, kao i kroz napredak u biomarkerima (13).

1.1.6. Određivanje stadija bolesti

Klinički stadij bolesti se određuje poslije dijagnosticiranja maligne novotvorine prostate. Na temelju kliničkog stadija se odabire način liječenja bolesnika te određuje prognoza. Klinički stadij uključuje procjenjivanje raširenosti bolesti na temelju kliničkih parametara (6). Patološki se stadij bolesti procjenjuje poslije radikalne prostatektomije s limfadenektomijom. Za procjenu kliničkog stadija bolesti su najvažniji parametri: Gleasonov zbroj nakon biopsije, PSA i broj pozitivnih cilindara, digitorektalni pregled, CT abdomena i zdjelice, scintigrafija kostura (6). Što je veći PSA ili Gleasonov zbroj, ili veći broj pozitivnih cilindara, to je veća i vjerojatnost da je bolest proširena izvan prostate. Stadij bolesti se procjenjuje prema TNM-sustavu (6). T1 je neoplazma koja se slučajno pronalazi nakon TURP-a učinjenog zbog BHP-a ili poslije prostatične biopsije radi povećane koncentracije PSA. T2 je stadij bolesti ograničene na prostatu, dok je T3 onaj prilikom kojeg se neoplazma širi izvan žlijezde u periprostatično masno tkivo ili infiltrira u sjemenske mjehuriće i stadij T4 podrazumijeva širenje na susjedne organe (zdjelična stijenka, mjehur) (6). U stadiju N0 bolesnici nemaju limfogenih metastaza, a u N1 su prisutne presadnice u regionalnim limfnim čvorovima. Stadij M1a označuje presadnice u neregionalnim limfnim čvorovima, a stadij M1b presadnice u kostima te M1c označava prisutnost udaljenih metastaza. (6) Osim uzimanja onkološke anamneze i statusa te laboratorijskih pretraga (u koje obavezn spada određivanje serumskog kalcija i alkalne fosfataze) u dijagnostici tumora i u procjeni proširenosti služimo se digitorektalnim pregledom, TRUS-om i određivanjem vrijednosti serumskog PSA (3). Neoplazije koje su dobro diferencirane imaju Gleasonov zbroj od dva do četiri, srednje diferencirani od pet do šest, a slabije diferencirani od osam do deset. Tumori zbroja sedam ubrajaju se u srednje ili slabo diferencirane tumore ovisno o

komponenti koja prevladava (ako je primarna komponenta vrijednosti 4, tada je tumor slabe diferenciranosti, a ako prevladava komponenta vrijednosti 3 tada je tumor srednjeg stupnja diferenciranosti). 2016. godine se uz tu podjelu uvode i gradusne skupine od jedan do pet. Gradus izražen kao Gleasonov zbroj dva najzastupljenija gradusa histološki heterogenog adenokarcinoma sad se grupira u skupine temeljem rizika za biokemijski povrat bolesti. Za procjenu proširenosti koristimo se CT-om, scintigrafijom skeleta, MR-om, uključujući i multiparametrijski MR. PET-CT s kolinom se koristi u bolesnika s povišenom koncentracijom PSA za koje nisu lokalizirane presadnice ili kod relapsa bolesti (3).

1.1.7. Liječenje lokaliziranog raka prostate

Procjena je očekivanog preživljanja ključan podatak za odlučivanje o modalitetu liječenja. Optimalno liječenje uključuje procjenu koliko je bolest ograničena na prostatu, kakav je rizik širenja na regionalne limfne čvorove, koliko će bolest potencijalno progredirati nakon radikalnog liječenja te kolika će biti vjerojatnost potrebe za adjuvantnom radioterapijom poslije neuspjelog kirurškog zahvata (3). U tu svrhu razvijeni su nomogrami i prediktivni modeli. Nomogrami obuhvaćaju stadij bolesti, odnosno Gleasonov zbroj bioptičkog uzorka tkiva, DRP i koncentraciju serumskog PSA. Na temelju navedenih parametara bolest se može svrstati u onu s vrlo niskim, niskim, srednjim, visokim i vrlo visokim rizikom (3). Stariji pacijenti koji imaju dobro diferenciran te lokaliziran rak i niske PSA koncentracije, a očekuje se da će živjeti još manje od deset godina ili imaju značajani komorbiditet, mogu se klinički pratiti uz povremeno određivanje vrijednosti PSA, bez ikakvog terapijskog postupka. Stopa preživljenja tih bolesnika iznosi 80-85% (3). Ukoliko bolest progredira, tada se aktivno liječi (primjerice brzi i znatan porast vrijednosti PSA ili progresija bolesti utvrđena digitorektalnim pregledom). Ovakav se pristup naziva watchfull waiting. Prednosti su izbjegavanje neželjenih posljedica radikalnog liječenja i očuvanje kakvoće života i normalnih životnih aktivnosti (3). U bolesnika stadija T2 te T1, ispod 70 godina, terapija je izbora radikalna prostatektomija. Osim klasične suprapubične prostatektomije danas se primijenjuje i laparoskopska ili robotska prostatektomija (3). Pacijenti koji se ne mogu kirurški liječiti neovisno o dobi ili imaju više od 70 godina, primarna radioterapija je terapija izbora (3). Primjena konformalne te tzv. *intensity modulated* radioterapije (IMRT) te 3D tehnike za planiranje zračenja omogućili su primjenu radioterapije visoke preciznosti kojom je moguće aplicirati više doze zračenja (10% veća doza rezultira 20% boljim preživljenjem) uz manju učestalost ranih i kasnih neželjenih posljedica liječenja, posebno probavnih (3). Neželjene posljedice zračenja, kao što su

impotencija i inkontinencija urina, javljaju se puno rjeđe nego poslije radikalne prostatektomije, a stope preživljenja i izliječenja su slične (3). Prednost radioterapije pred kirurškim zahvatom jesu izbjegavanje neželjenih posljedica zahvata, kao i mogućih posljedica anestezije i transfuzije. Nedostaci vanjske radioterapije su trajanje te akutna toksičnost vezana za rektum (radijacijski proktitis) i mokraćni mjehur (primjerice radijacijski cistitis) (3). Kao terapija izbora kod pacijenata s lokalno progrediranom bolešću (stadiji T3 i T4 ili N1) provodi se liječenje hormonskom terapijom LHRH agonistima (gosrelin, leuprolid, busrelin, triptorelin) ili bikalutamidom u visokoj dozi zajedno s primarnom radikalnom radioterapijom. U tom slučaju hormonsko liječenje treba potrajati bar dvije godine, može se primijenjivati neoadjuvantno, konkomitantno i adjuvantno. Svrha je neoadjuvantne primjene hormonske terapije smanjenje veličine primarnog tumora (3). Hormonska terapija LHRH agonistima može se kombinirati s kirurškim liječenjem, poslijeoperacijski, ali samo kod pacijenata u N1stadiju (3). Također, poslijeoperacijski, radi smanjenja stope lokalnog recidiva, u bolesnika s kojima se tumor proširio izvan prostatične čahure (T3a), pozitivnim resekcijskim rubovima (R1) ili zahvaćenošću sjemenih mjehurića (T3b) primjenjuje se adjuvantna radioterapija područja loža prostate (3). Poslijeoperacijsko zračenje pacijenata s visokim rizikom za relaps bolesti rezultira smanjenjem stope biokemijskog povrata tumora, kao i poboljšanjem stope ukupnog preživljenja (3). Kod pacijenata koji su radikalno operirani te im nije bilo indicirano adjuvantno liječenje zračenjem, a kojima je poslije određena razdoblja otkriven tzv. biokemijski povrat bolesti, to jest porast vrijednosti PSA, ali bez radiološkog dokaza lokalnog relapsa bolesti ili diseminacije, ili se pak radiološki dokaže lokalni relaps bolesti, ali bez dokaza raširenosti, primjenjuje se tzv. salvage (spasonosno) zračenje područja prostatične lože (3). U liječenju ranog raka (stadij T1-2a, Gleasonov zbroj od dva do šest, PSA manji od deset ng/mL) uspješno se koristi i brahiradioterapija. Prednost je brahiterapije kratko trajanje, visoka učinkovitost (izliječenje više od 90%), minimalan rizik inkontinencije stolice ili mokraće te dugotrajno očuvanje erektilne funkcije. Nedostatak ove metode je povećan rizik akutne retencije urina te potreba za općom anestezijom (3). Brahiradioterapija se može primjenjivati i u kombinaciji s vanjskim zračenjem. Ostale metode liječenja lokaliziranog karcinoma su terapija protonima, krioterapija stereotaksijska radioterapija, i HIFU (*high intensity focused ultrasound*) (3).

1.1.8. Androgen deprivirajuća terapija

Hormonska je terapija najefikasniji oblik liječenja uznapredovalog raka prostate. Androgeni su važan čimbenik rasta raka prostate jer oko 80% tumora prostate sadrži androgenske receptore u svojim stanicama. Stoga se hormonska terapija temelji na smanjivanju koncentracija androgena u krvi, to jest na ograničavanju njihova biološkog djelovanja (3). Većina testosterona u muškaraca proizvodi se u testisima. Samo se 2-3% ukupne količine testosterona u cirkulaciji nalazi u slobodnom, nevezanom obliku koji označuje njegovu aktivnu formu. Slobodni testosteron ulazi u stanicu prostate, gdje se može vezati za svoj androgenski receptor ili se metabolizirati u dihidrotestosteron pomoću enzima 5- α -reduktaze, koji se opet veže za taj isti receptor. Dihidrotestosteron vezanjem za receptor ostvaruje oko pet puta jači androgenski učinak nego testosteron (3). Kompleks hormon-receptor se potom veže za specifično mjesto na DNA uzrokujući ekspresiju ciljnih gena. Osim iz testosterona, znatan dio dihidrotestosterona, čak oko 40% nastaje pretvorbom iz steroidnih prethodnika koji se sintetiziraju u nadbubrežnim žlijezdama (3). Bilateralna orhidektomija dovodi do znatnog pada koncentracije testosterona. Tumorski odgovor na kastraciju je veoma brz, nerijetko unutar 24 sata. Odgovor se očituje smanjenjem dizuričnih tegoba zbog smanjenja veličine tumora ili znatnim smanjenjem intenziteta bolova u slučaju koštanih metastaza (3). Najvažnije neželjene posljedice ovog zahvata su napadaji crvenila, impotencija i gubitak libida. Osim toga, mogu se primijenjivati i antiandrogeni čiji se protutumorski učinak ostvaruje vezanjem na androgenskim receptorima u stanicama raka prostate. Ovi lijekovi se dijele u dvije skupine; steroidne i nesteroidne (3). Ciproteron-acetat svoje djelovanje, osim na kompetitivnom blokiranju antiandrogenskih receptora, temelji i na progesteronskom učinku tako da negativnom povratnom spregom uzrokuje sniženje razine FSH-a i LH-a. Zbog toga smanjuje sintezu testosterona i adrenalnih steroida. Najvažnije su neželjene posljedice povećanje incidencije tromboembolije, oštećenje jetre, smanjenje potencije i libida, ginekomastija, proljev, umor, slabija tolerancija na glukozu (3). Flutamid se kompetitivno veže za androgenske receptore. Dovodi do povišene razine LH-a, ali ne dovodi do kardiovaskularnih komplikacija. Rijetko se primjenjuje kao dio potpune androgenske blokade (3). Bikalutamid spada u drugu generaciju antagonista androgenskih receptora i najčešće se primjenjuje kao dio potpune androgenske blokade u kombinaciji s kastracijom ili u povećanoj dozi u kombinaciji s primarnom radioterapijom lokalno uznapredovalog raka prostate (3). Enzalutamid je pokazao značajno bolji učinak od bikalutamida (devet puta jače se veže na androgenski receptor, sprječava translokaciju

androgenskog receptora iz citoplazme u jezgru tumorske stanice i u jezgri inhibira transkripcijsku aktivnost DNA). Enzalutamid je standardni oblik liječenja kastracijski rezistentnog raka prostate i primjenjuje se prije ili nakon kemoterapije docetakselom (3). Abirateron-acetat je nova generacija lijekova usmjerenih prema blokadi signalnog puta androgenskog receptora. To je lijek koji visokoselektivno i ireverzibilno inhibira enzim CYP17 koji je ključan u stvaranju androgena iz steroidnih prekursora (3). LHRH agonisti uzrokuju prolazni porast koncentracija gonadotropina u krvi potom dolazi do porasta koncentracije testosterona (*flare fenomen*) da bi nakon toga uslijedio gotovo potpuni prestanak izlučivanja LH-a. Zbog toga se smanjuje koncentracija testosterona na kastracijsku razinu (3). Kemijska kastracija je potencijalno reverzibilna. Potpuna androgena blokada se temelji na pretpostavci da su u početku sve stanice raka osjetljive na pad razine testosterona, ali u različitom stupnju (3). Nakon standardne hormonske terapije nastupa eliminacija androgena što rezultira uništenjem ili supresijom karcinomskih stanica koje imaju visoki ili srednji stupanj androgenske ovisnosti. No, preostala količina androgena koja se sintetizira u nadbubrežnim žlijezdama dovoljna je za stimulaciju tumorskih stanica s niskim stupnjem androgenske ovisnosti. Te stanice s vremenom mutiraju i postaju neovisne o androgenu (3). Androgen deprivirajuća terapija je učinkovita u produljivanju preživljenja bolesnika sa simptomatskim ili metastatskim rakom prostate. Zbog nedostatka testosterona mogu se javljati umor, smanjena mišićna snaga i anemija te depresivno raspoloženje. Također, se mogu javljati debljanje, inzulinska rezistencija, poremećaji u metabolizmu lipida i ginekomastija. Smanjenje gustoće kostiju i posljedična osteoporoza povećavaju rizik od prijeloma (14).

1.1.9. Neželjeni učinci antiandrogene terapije na koštani metabolizam i osteoporoza

Osteoporoza se može dijagnosticirati kada je gustoća kostiju femoralnog vrata 2.5 standardne devijacije ili više u usporedbi s mlađom osobom. Smanjena gustoća kostiju je prediktor rizika od prijeloma. Također, postoje i scoreovi koji služe za procjenu rizika od prijeloma, primjer toga je FRAX, koji se koristi kako bi se predvidio rizik od prijeloma u osoba sa smanjenom gustoćom kostiju (15). Liječenje antiandrogenom terapijom dovodi do ubrzanog gubitka koštane mase rezultirajući osteoporozom i osteoporotičnim frakturama koje su povezane s povećanim morbiditetom i mortalitetom. Nakon dvije godine terapije, većina pacijenata uključenih u istraživanje imala je osteoporozu ili osteopeniju, a neki su imali i osteoporotične prijelome (16). Dugotrajna primjena androgen deprivirajuće terapije

uzrokuje značajne promjene u fiziologiji kostiju. Istraživanja su pokazala ubrzani gubitak koštane mase prvih šest do dvanaest mjeseci liječenja i povezanost s konstantnim gubitkom kostiju tijekom dugotrajne terapije. Istraživanje Shahinian et al. je pokazalo da GnRH-agonisti mogu povećati rizik od prijeloma za 1.5 puta te incideneciju hospitalizacija za 1.7 puta. Rizik za osteoporozu i prijelome se povećavao proporcionalno s trajanjem uzimanja androgen deprivirajuće terapije. Kako bismo pomogli takvim pacijentima možemo koristiti bisfosonate, humano monoklonsko protutijelo (denosumab) i selektivne estrogenske modulatore (primjerice raloksifen). Navedeni lijekovi, dokazano metaanalizom, smanjuju gubitak koštane mase. Također, bi kliničari trebali poticati promjene životnog stila i informirati pacijente o nutritivnim suplementima. Pacijenti koji primaju antiandrogenu terapiju bi trebali redovito ići na denzitometriju. Održavanje zdravlja kostiju u bolesnika s karcinomom prostate je važno za održavanje kvalitete života i optimalnog tijeka bolesti (17). Manje je poznato o prednostima i štetnim posljedicama dugotrajne terapije osteoporoze ili situacije gdje je pacijent već neko vrijeme na terapiji koliko je dugo treba nastaviti. Smatra se da dugotrajna uporaba bisfosfonata može povećati rizik od prijeloma inhibirajući normalni popravak koštanih mikroštećenja pa je zato preporuka da se nakon određenog vremena prekine ta terapija i započne drugi lijek ili da se napravi pauza od liječenja i nastavi liječiti pacijenta s bisfosfonatima. Međutim, ne vrijedi isto i za denosumab jer se koštana masa gubi jako brzo nakon prekida terapije, što može povećati rizik od prijeloma kralježnice (18).

1.1.10. Povezanost koncentracije testosterona u krvi s inzulinskom rezistencijom

Istraživanja su pokazala da pretili muškarci često imaju niske serumske koncentracije testosterona, koje su povezane s većim rizikom za oboljevanje od dijabetesa mellitusa tipa 2 (DM tip 2). Stoga je postavljena i dokazana hipoteza da bi takvi pacijenti mogli imati koristi od terapije testosteronom, ali moguće ograničenje je popratna neželjena posljedica povišenje razine hematokrita (19). Osim toga, sniženi serumski testosteron je i rizični čimbenik za oboljevanje od dijabetesa tipa 2. Egzogeno primijenjen testosteron smanjuje i količinu masnog tkiva i povećava mišićnu masu te smanjuje učestalost inzulinske rezistencije (20). U RCT-ovima, u kojima su sudjelovali muškarci s novodijagnosticiranim dijabetesom tipa 2 ili netoleracijom glukoze, primali su terapiju testosteronom dvije godine uz promjenu životnog stila te im se rizik za dijabetes tipa 2 smanjio za 40% (21). Nizak testosteron i visok SHBG (*sex hormone binding globuline*) su neovisno povezane s povišenim mortalitetom, neovisno o dobi (22).

1.1.11. Predijabetes, dijabetes i metabolički sindrom

Predijabetes je stanje povišene vrijednosti glukoze na tašte, poremećene tolerancije glukoze ili HbA1c vrijednosti od 5,6% do 6,4% te dovodi oboljele do visokog rizika za razvoj DM-a tipa 2 (23). Inzulinska rezistencija, poremećeno djelovanje inkretina i hipersekrecija inzulina su osnovni poremećaji predijabetesa. Ipak, održavanje normoglikemije može uvesti pacijente u remisiju (24).

Dijabetes mellitus je kronična bolest koju karakterizira kronična hiperglikemija i poremećen metabolizam ugljikohidrata, lipida i proteina zbog potpune ili djelomične insuficijencije sekrecije inzulina i/ili djelovanja inzulina. Tip 2 je najčešći oblik dijabetesa (90-95% svih pacijenata s dijabetesom). Većinom je posljedica interakcije genetičkih i okolišnih čimbenika. Nadalje, gubitak prve faze izlučivanja inzulina, abnormalna pulsatilnost sekrecije bazalnog inzulina i povećana sekrecija glukagona ubrzavaju razvoj bolesti. Također, iako je uglavnom neovisan o inzulinu, neki pacijenti će trebati uzimati inzulin ako se oralnim hipoglikemicima i prehranom ne može kontrolirati glikemija. Česte su i komplikacije kardiovaskularne, dijabetička neuropatija, nefropatija i retinopatija. Bolest sama po sebi i njene komplikacije smanjuju kvalitetu života i povećavaju mortalitet (25).

Genetski i epigenetski mehanizmi, prehrana i sedentaran način života različito utječu na rizik i komplikacije u ovisnosti o spolu. Nadalje, spolni hormoni imaju veliki utjecaj na metabolizam, sastav tijela, vaskularnu funkciju i upalni odgovor. Tako da endokrini poremećaji dovode do nepoželjnih kardiometaboličkih osobina, koje se mogu naći kod žena s povišenim androgenima ili kod muškaraca s hipogonadizmom. Predijabetes se u muškaraca javlja u mlađoj dobnoj skupini nego u žena. Povišeni testosteron povećava rizik od dijabetesa kod žena, ali ga smanjuje kod muškaraca. Smanjeni SHBG korelira s hiperinzulinizmom i masnom jetrom. Povećano nakupljanje visceralne masti dovodi do većeg kardiometaboličkog rizika. Nizak SHBG također se povezuje s rizikom za dijabetes. Balansirani omjer između estrogena i androgena je važan u metabolizmu, kompoziciji tijela i seksualnoj funkciji. Niže razine testosterona kod muškaraca su bile povezane s većom incidencijom dijabetesa. Pretili muškarci imaju ubranu aromatizaciju androgena u estrogene, inhibirajući lučenje gonadotropina aktivacijom estrogenskih receptora u hipotalamusu koji dovode do hipogonadizma. Aromatizacija testosterona u 17β - estradiol utječe na homeostazu energije. Povišeni omjer testosterona i estrogena može dovoditi do visceralne pretilosti u muškaraca, ali sama androgenska deficijencija je povezana s većom količinom visceralnog masnog tkiva. Terapija nadoknade testosterona može povećati osjetljivost na inzulin i hiperglikemiju u onih pacijenata s hipogonadizmom i dijabetesom (26). Patofiziologija dijabetesa tipa 2 obuhvaća smanjenu sekreciju inzulina iz beta stanica, povećanu sekreciju glukagona iz alfa stanica, povećano stvaranje glukoze u jetri, disfunkciju neurotransmitera i inzulinsku rezistenciju u mozgu, povećanu lipolizu, povećanu

reapsorpciju glukoze u bubrezima, smanjeni učinak inkretina u tankom crijevu i smanjen ulazak glukoze u periferna tkiva (27).

WHO definira metabolički sindrom kao patološko stanje karakterizirano abdominalnom pretilošću, inzulinskom rezistencijom, hipertenzijom i hiperlipidemijom. Pojavnost se proširala diljem svijeta zbog povećanog kalorijskog unosa i smanjene fizičke aktivnosti. Posljedično, proširile su se i bolesti poput dijabetesa tipa 2, moždanog udara, koronarne bolesti i slično. Metabolički sindrom nije jedna bolest nego konstelacija rizičnih čimbenika za kardiovaskularne bolesti. Kriteriji po IDF (International Diabetes Federation) iz 2006. godine su: opseg struka > 954 cm za muškarce ili > 80 cm za žene, koncentracija glukoze u krvi veća od 5.6 mmol/L ili već dijagnostiran dijabetes mellitus, HDL kolesterol < 1 mmol/L u muškaraca ili < 1.3 mmol/L u žena ili uzimanje lijekova zbog niskog HDL-a, trigliceridi > 1.7 mmol/L ili liječenje zbog uvećanih triglicerida, krvi tlak > 130/80 mmHg ili liječenje hipertenzije. Incidencija i prevalencija metaboličkog sindroma koreliraju s incidencijom pretilosti i dijabetesa tipa 2 te su u porastu. 2015. godine globalna prevalencija dijabetesa je bila 8.8%, a najveća u sjevernoameričkoj regiji. Napretkom istraživanja pretilosti spoznalo se da nisu svi adipociti isti pa se tako mogu podijeliti u bijele, bež i smeđe adipocite. Smeđi i bež su morfološki i funkcionalno različiti, imaju više mitohondrija i obogaćeni su s UCP1 (uncoupling protein 1) te imaju funkciju termogeneze. Adipociti su metabolički aktivni, secerniraju brojne hormone koji utječu na apetit, sitost i metabolizam energije tijela. Leptin suprimira apetit te njegova genska odsutnost uzrokuje pretilost. Adiponektin povećava osjetljivost na inzulin, preživljenje i funkcionalnost beta stanica. Veća ekspresija adiponektina povećava mitohondrijsku gustoću masnog tkiva, smanjuje veličinu adipocita i transkripcijske čimbenike povezane s efikasnijom esterifikacijom slobodnih masnih kiselina (28).

1.1.12. Metabolički učinci androgen deprivirajuće terapije

Rak prostate se pojavljuje u istoj dobnoj skupini kao i metabolički sindrom, diabetes mellitus i koronarna bolest. Ipak, muškarci koji uzimaju androgen deprivirajuću terapiju dugo vremena imaju povećani rizik od akutnog koronarnog sindroma, hiperlipidemije, inzulinske rezistencije, metaboličkog sindroma. Metaboličke promjene ostaju prisutne i nakon prekida terapije. Ovo istraživanje je dokazalo povećani rizik za ozbiljnu kardiovaskularnu bolest nekoliko mjeseci nakon početka terapije. Zato se preporuča praćenje pacijenta te preporučuje zdravi način života (29). Muškarci koji su se liječili androgen deprivirajućom terapijom imaju 17% veći kardiovaskularni mortalitet od onih

koji nisu primali tu terapiju. Značajno povećanje rizika za oboljevanje od dijabetesa mellitusa su potvrdile studije jer je smanjena osjetljivost na inzulin. Pronađeno je između 36 i 49% slučajno nađenih oboljenja od šećerne bolesti tijekom liječenja antiandrogeneom terapijom. Ipak, apsolutni rizik za ove neželjene posljedice je bio nizak. Također, pokazana je korelacija između trajanja terapije i javljanja kardiovaskularnog morbiditeta pa su tako pacijenti koji su se liječili manje od godine dana imali 37% manji rizik od onih koji su se liječili više od 12 mjeseci (30).

Povećanje masnog tkiva uz androgen deprivirajuću terapiju je godišnje za 11%, a dvije godine nakon prestanka terapije negativni učinci na masno tkivo su i dalje prisutni. Povećanje masnog tkiva se pogotovo odnosi na supkutano abdominalno masno tkivo, ali ne i na visceralno. Također je nađena masna infiltracija mišića prednjeg dijela bedra. Masna infiltracija može oslabiti mišićnu funkciju. Pretilost je povezana s adipokinima, upalnim citokinima i kroničnom sustavnom upalom. Istraživanje je pokazalo smanjenje krvnog tlaka, ukupnog kolesterola i LDL-a. Predlaže se pratiti indeks tjelesne mase, opseg struka, krvni tlak, glukozu natašte, OGTT i lipidni profil jednom do dvaput godišnje tijekom prve dvije godine uzimanja androgen deprivirajuće terapije. Promjene životnih navika; dijeta, prestanak pušenja, održavanje krvnog tlaka ispod 130/80 mmHg, a muškarci koji boluju od šećerne bolesti trebaju održavati ciljne vrijednosti HbA1c (31).

Pacijenti koji su se liječili androgen deprivirajućom terapijom, kontinuirano tijekom godine dana, su imali značajno više razine glukoze na tašte u usporedbi s kontrolama. Osim toga, imali su veće koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-a, LDL-a i triglicerida u odnosu na kontrole, iako te razlike nisu bile statistički značajne. Ipak, jednogodišnja upotreba androgen deprivirajuće terapije je povezana s povišenim koncentracijama glukoze na tašte i može povisiti sve lipidne frakcije. Također, jedna studija je pokazala povišenje glukoze na tašte i veće potrebe za inzulinom kod pacijenata koji su bili dijabetičari i liječili su se hormonskom terapijom dvije godine. Jedna studija je pokazala smanjenje HDL-a i povišenje LDL-a te triglicerida i ukupnog kolesterola tijekom uzimanja androgen deprivirajuće terapije kroz godinu dana. Ipak, druga studija je pokazala da unutar godine dana praćenja takvih pacijenata niti jedan od njih nije počeo uzimati oralne antidijabetike ili lijekove za snižavanje koncentracije kolesterola u krvi (32).

Organiziralo se istraživanje u kojem se pacijentima mjerio HDL, LDL i trigliceridi prije početka uzimanja androgen deprivirajuće terapije i nakon šest mjeseci od početka liječenja. Iako se tim pacijentima povećala tjelesna masa, glikemija, trigliceridi, LDL i HDL su ostali nepromijenjeni. Povećala se koncentracija LCAT. Transfer kolesterola i

triglicerida u HDL je bio povećan nakon terapije, a transfer fosfolipida je bio nepromijenjen. Sveukupno time se pokazalo da androgen deprivirajuća terapija djeluje anti-aterosklerotski poboljšavajući funkciju HDL-a. Koncentracija glukoze te LDL, HDL i non-HDL kolesterol te trigliceridi u krvi su ostali isti nakon šest mjeseci terapije. Ukupna koncentracija neesterificiranog kolesterola i LCAT koncentracija su se povisile nakon terapije. Nije se promijenila ni lipidna kompozicija HDL frakcija. Međutim, smatra se da androgen deprivirajuća terapija povećava inzulinsku rezistenciju (neke studije su pronašle povišenje koncentracije glukoze u krvi, dok druge nisu ili jesu tek nakon 6 mjeseci terapije). Također je slična situacija i s lipidima, gdje neki autori navode promjene, a neki ih nisu uočili, a potencijalni zbunjujući čimbenik može biti to da antiandrogena terapija dovodi do povećanja tjelesne mase, koja može utjecati i na poremećaje u lipidima te glikemiji. Prethodne studije su pokazale smanjenje neesterificiranog kolesterola u pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću, a oni koji su oboljeli od dijabetesa tipa 2 imali su smanjenje esterificiranog kolesterola. Također, u stanjima koja mogu biti predisponirajuća za razvijanje akutnog infarkta miokarda je uočen smanjen transfer kolesterola u HDL i obratno u preventivnim aktivnostima, kao što je fizička aktivnost. Unatoč povećanju koncentracije LCAT nije se promijenio omjer neesterificiranog i ukupnog kolesterola. Pacijenti s infarktom miokarda imaju smanjen i transfer kolesterola u HDL i ulaz kolesterola iz makrofaga u HDL. Ovo istraživanje pokazuje da androgen deprivirajuća terapija može imati i protektivan učinak na metabolizam (33).

Ovo je još jedno istraživanje u kojemu su pokazani drukčiji rezultati u odnosu na prethodno, odnosno unutar 3 do 6 mjeseci od početka liječenja androgen deprivirajućom terapijom nalazi se povišenje koncentracije LDL-a i ukupnog kolesterola, ali i HDL-a kao prethodno spomenuto istraživanje. Trigliceridi su ostali isti (34).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja obuhvaćaju usporedbu laboratorijskih i antropometrijskih parametara kod bolesnika s nemetastatskim karcinomom prostate koji se liječe androgen deprivirajućom terapijom s kontrolnom skupinom na početku i nakon 6 mjeseci od prve vizite.

Hipoteze

1. Markeri koštane razgradnje biti će povišeni u bolesnika koji su se liječili androgen deprivirajućom terapijom u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. Doći će do porasta razine glukoze, HbA1c i lipidograma u bolesnika koji su se liječili androgen deprivirajućom terapijom u odnosu na kontrolnu skupinu.
3. Bolesnici koji su se liječili androgen deprivirajućom terapijom će imati povećan udio masti i smanjen udio mišićne mase nakon šestomjesečnog liječenja androgen deprivirajućom terapijom.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

Dvadeset bolesnika s nemetastatskim rakom prostate, od čega je deset ispitanika na androgen deprivirajućoj terapiji, a deset su kontrole. Kontrole čine bolesnici koji su također oboljeli od nemetastatskog raka prostate, ali njihovo liječenje je kirurško i/ili radioterapija, bez androgen deprivirajuće terapije. Istraživanje je provedeno na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KBC-a Split, a praćenje pacijenata se odvijalo tijekom 2020. i 2021. godine kroz dvije vizite. Prva vizita bila je pri samom uključivanju bolesnika u istraživanje, a druga je vizita obavljena nakon 6 mjeseci od uključivanja ADT u ispitanika, odnosno 6 mjeseci nakon prve vizite kod kontrole. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split te je prikuljen informirani pristanak od pacijenata.

3.2. Postupci

3.2.1. Antropometrijska mjerenja

Pomoću Tanita vage (Tanita SC-240, Tokyo, Japan) smo dobili antropometrijske parametre. Tanita vaga je bioimpedancijska metoda mjerenja sastava tijela. Ispitanicima je izmjerena visina i tjelesna masa te im se računao indeks tjelesne mase (ITM). Osim toga, mjerio im se opseg struka i bokova i računao WHR omjer. Također se izmjerio udio mišića, visceralne i tjelesne masti, koštana masa i udio tjelesne vode.

3.2.2. Laboratorijski parametri

Pacijentima je vađena krv prilikom prve i druge vizite i analizirani su metabolički parametri te parametri koštane razgradnje. Metabolički parametri su bili glukoza u krvi, inzulin, ukupni kolesterol, trigliceridi, HDL (*High-density lipoprotein*) i LDL (*Low-density lipoprotein*) kolesterol, SHBG, ukupni testosteron, estradiol, TSH i ft4. Parametri koštane razgradnje su bili kalcij, magnezij, 25-dihidroksi- D3, PTH, P1NP, N-midosteokalcin i beta crosslaps.

3.3. Statistička analiza podataka

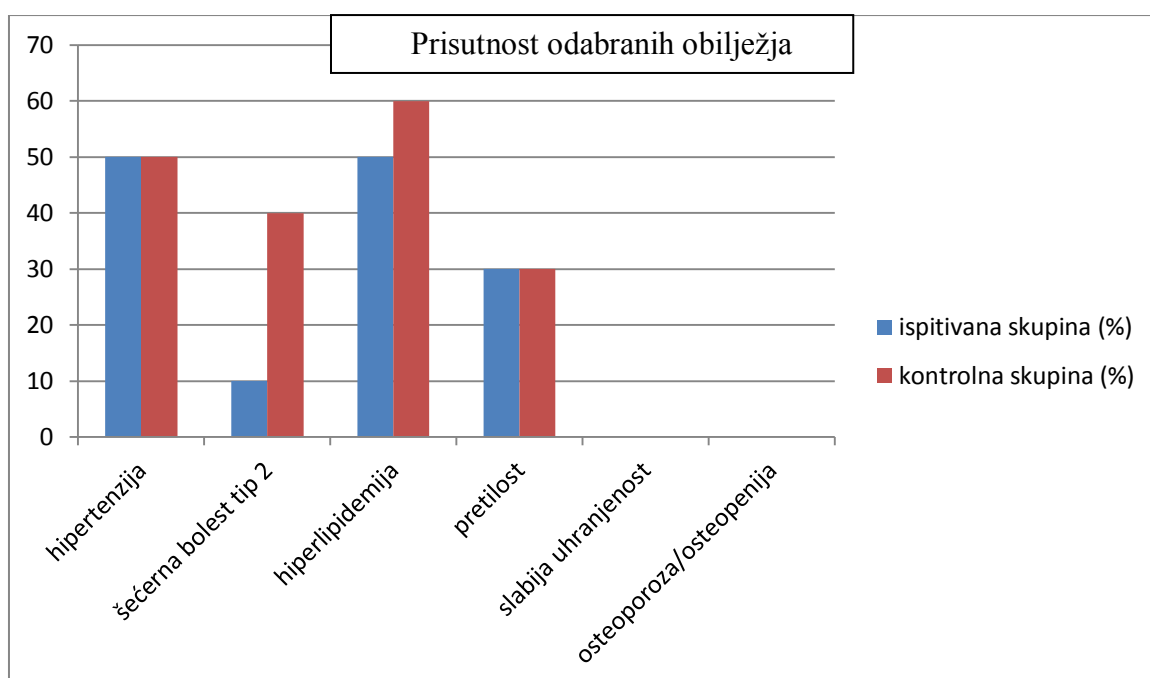
U analizi podataka koristile su se metode deskriptivne statistike, interkvartilni raspon, koji je pokazatelj odstupanja oko srednjih vrijednosti te medijan kao srednja vrijednost.

Razlika između kontrolne i ispitivane skupine se utvrđivala Mann-Whitney U testom, primjerenim za upotrebu kod malih uzoraka. Učinak terapije se ispitivao Wilcoxon testom, koji se koristi za ponavljana mjerenja na malim uzorcima. Z test za nezavisne uzorke se koristio za ispitivanje razlike u zastupljenosti promatranih skupina, a statističaka značajnost je postavljena na $P < 0,05$. Kategorijske su varijable prikazane kao postotci i cijeli brojevi.

Analiza je napravljena pomoću statističkog softwera MedCalc 20.112 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgija).

4. REZULTATI

Prikupljali su se podaci o laboratorijskim i antropometrijskim parametrima dvadeset pacijenata, od kojih je deset primalo ADT, dok ostalih deset nije primalo ADT. Svim pacijentima su se ponavljala mjerenja promatranih vrijednosti nakon 6 mjeseci. Hipertenzija je bila prisutna kod pet promatranih pacijenata (50%) kontrolne skupine. U ispitivanoj skupini je šest pacijenata imalo hipertenziju, a ispitivanjem se nije utvrdilo postojanje razlike ($P = 0,661$). Jedan pacijent kontrolne skupine je imao šećernu bolest tipa 2, dok su je u ispitivanoj skupini imala četvorica, ali ispitivanjem se nije utvrdilo postojanje razlike ($P = 0,131$). Kod petorice pacijenata kontrolne skupine je nađena hiperlipidemija, a u ispitivanoj skupini kod šestorice pacijenata, a analizom nije uočeno postojanje razlike ($P = 0,661$). Pretilost je podjednako uočena u ispitivanoj i kontrolnoj skupini ($P=1,00$). Osteoporoza i osteopenija te slabija uhranjenost nisu nađene kod niti jedne od promatranih skupina (Slika 1).



Slika 1. Prisutnost pojedinih obilježja bolesnika

Ispitivanje razlike promatranih parametara prije terapije

Uspoređujući rezultate antropometrijskih parametara između kontrolne i ispitivane skupine prije terapije nije se utvrdilo postojanje razlika ($P>0,050$) (Tablica 1).

Tablica 1. Antropometrijski parametri u kontrolnoj i ispitivanoj skupini prije terapije

Skupina	Kontrolna skupina (N=10)		Ispitivana skupina (N=10)		P*
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
Tjelesna masa (kg)	97,40	(81,50-102,00)	81,20	(77,40-102,30)	0,326
Tjelesna visina (cm)	182,00	(176,00-186,00)	177,00	(173,00-180,00)	0,130
Indeks tjelesne mase (ITM)	29,00	(26,50-30,50)	26,20	(24,10-32,80)	0,545
Opseg struka	109,00	(101,25-113,00)	102,25	(92,00-116,00)	0,437
Opseg bokova	109,50	(105,00-111,00)	102,50	(100,00-111,00)	0,162
WHR**	0,97	(0,95-1,00)	0,99	(0,92-1,02)	0,967
Postotak tjelesne masti	25,60	(22,00-31,20)	23,00	(20,50-32,50)	0,364
Kilogrami tjelesne masti	24,75	(19,10-31,80)	18,65	(16,20-32,80)	0,241
Postotak tjelesne vode	50,75	(47,00-52,80)	51,85	(47,50-53,80)	0,427
Kilogrami tjelesne vode	47,35	(42,20-48,80)	43,25	(40,00-48,60)	0,353
Postotak mišićne mase	70,85	(65,40-74,10)	73,55	(72,50-75,85)	0,120
Kilogrami mišićne mase	63,70	(59,39-67,10)	60,50	(55,90-65,90)	0,226
Koštana masa	3,30	(3,10-3,50)	3,20	(3,00-3,40)	0,210
Postotak visceralne masti	15,00	(14,00-17,00)	14,50	(13,00-17,00)	0,701

*Mann-Whitney U test

** WHR-engl. Waist-hip ratio

Koncentracija magnezija u krvi u kontrolnoj je skupini bila za 0,05 mmol/L veća od ispitivane skupine te se ispitivanjem utvrdilo postojanje razlike (P=0,049). Razlike u ostalim parametrima koštane razgradnje u usporedbi s kontrolnom skupinom nisu nađene (P>0,050) (Tablica 2).

Tablica 2. Parametri koštane razgradnje u kontrolnoj i ispitivanoj skupini prije početka terapije

Skupina	Kontrolna skupina (N=10)		Ispitivana skupina (N=10)		P*
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
Magnezij	0,90	(0,87-0,94)	0,85	(0,80-0,86)	0,049
Kalcij	2,40	(2,30-2,53)	2,38	(2,35-2,48)	0,648
Fosfati	0,94	(0,82-0,99)	0,97	(0,90-1,11)	0,384
Izoenzim alkalne fosfataze	15,35	(13,60-20,35)	16,55	(12,30-19,10)	0,929
Vitamin D	58,20	(39,70-67,30)	51,60	(34,30-64,00)	0,796
PTH	4,65	(2,90-5,10)	4,35	(3,20-5,00)	0,850
Osteokalcin	16,70	(12,90-21,40)	20,20	(14,60-22,00)	0,853
P1NP	48,60	(34,70-67,00)	40,65	(33,00-51,50)	0,245
Beta crosslaps	0,32	(0,23-0,42)	0,23	(0,19-0,35)	0,315

*Mann-Whitney U test

Uspoređujući rezultate u metaboličkim parametrima ispitivane i kontrolne skupine prije primjene terapije nisu se našle razlike (P>0,050). Razlike nisu nađene niti za jedan od

parametara, uključujući parametre koje se odnose na toleranciju glukoze, parametre koji se odnose na metabolizam lipida te hormonske parametre, čime se može zaključiti da su odabrani prikladni ispitanici za istraživanje (Tablica 3).

Tablica 3. Metabolički parametri u kontrolnoj i ispitivanoj skupini prije početka terapije

Skupina	Kontrolna skupina (N=10)		Ispitivana skupina (N=10)		P*
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
GUK	5,65	(4,70-6,10)	5,60	(5,00-6,20)	0,940
Inzulin	22,20	(12,73-38,33)	19,20	(5,80-33,40)	0,447
HbA1c	5,90	(5,60-6,30)	5,70	(5,60-6,80)	0,791
Ukupni kolesterol	5,05	(4,20-5,60)	4,65	(4,30-4,90)	0,596
Trigliceridi	1,40	(1,00-1,60)	1,80	(1,20-2,60)	0,130
HDL	1,15	(0,90-1,40)	1,05	(1,00-1,20)	0,540
LDL	3,15	(2,40-3,60)	2,80	(2,41-3,00)	0,623
SHBG	40,30	(33,20-51,70)	47,00	(35,70-59,60)	0,315
Ukupni testosteron	15,20	(13,50-16,50)	16,10	(9,79-22,60)	0,307
Estradiol	109,00	(84,30-122,00)	94,10	(75,20-108,00)	0,623
TSH	1,95	(1,56-2,85)	1,95	(0,97-2,33)	0,597
fT4	14,60	(13,50-15,90)	14,20	(13,40-15,40)	0,596

*Mann-Whitney U test

Ispitivanje razlike promatranih parametara nakon terapije

Uspoređujući rezultate antropometrijskih parametara kontrolne i ispitivane skupine poslije terapije nisu se utvrdile razlike ($P > 0,050$), zbog toga možemo zaključiti da terapija nije imala utjecaja na sastav tijela uspoređujući ispitivanu s kontrolnom skupinom (Tablica 4).

Tablica 4. Parametri tjelesnog sastava ispitivane i kontrolne skupine nakon 6 mjeseci

Skupina	Kontrolna skupina (N=10)		Ispitivana skupina (N=10)		P*
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
Tjelesna masa (kg)	95,70	(81,80-104,10)	84,65	(76,80-100,80)	0,289
Tjelesna visina (cm)	182,00	(174,00-186,00)	176,50	(173,00-180,00)	0,121
Indeks tjelesne mase (ITM)	29,20	(27,00-30,20)	26,20	(24,50-31,10)	0,605
Opseg struka	104,00	(102,25-108,88)	103,00	(93,00-112,00)	0,625
Opseg bokova	107,50	(105,50-113,88)	104,50	(99,00-108,00)	0,156
WHR	0,97	(0,95-0,98)	0,97	(0,94-1,03)	0,884
Postotak tjelesne masti	30,65	(26,80-35,00)	26,95	(22,40-30,50)	0,315
Kilogrami tjelesne masti	28,40	(22,90-34,40)	22,60	(17,20-30,70)	0,315
Postotak tjelesne vode	48,00	(45,30-51,30)	48,90	(47,40-52,30)	0,427
Kilogrami tjelesne vode	45,40	(43,70-49,30)	42,20	(40,60-48,50)	0,273
Postotak mišićne mase	65,90	(61,80-69,60)	69,45	(66,10-73,70)	0,315
Kilogrami mišićne mase	60,85	(60,00-65,60)	59,35	(56,60-63,70)	0,226
Koštana masa	3,20	(3,10-3,40)	3,10	(3,00-3,30)	0,221
Postotak visceralne masti	16,00	(14,00-18,00)	15,50	(13,00-17,00)	0,820

*Mann-Whitney U test

Koncentracija fosfata nakon šest mjeseci provođenja ADT-a je za 0,21 mmol/L veća u ispitivane skupine i ispitivanjem je pronađena razlika (P=0,029). Razlike u ostalim vrijednostima parametara razgradnje kostiju između kontrolne i ispitivane skupine nakon šest mjeseci nisu nađene (P>0,050) (Tablica 5).

Tablica 5. Parametri koštane razgradnje u kontrolnoj i ispitivanoj skupini nakon 6 mjeseci

Skupina	Kontrolna skupina (N=10)		Ispitivana skupina (N=10)		P*
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
Magnezij	0,84	(0,82-0,90)	0,89	(0,76-0,90)	0,542
Kalcij	2,39	(2,28-2,46)	2,36	(2,33-2,44)	0,970
Fosfati	1,02	(0,92-1,07)	1,23	(1,15-1,36)	0,029
Izoenzim alkalne fosfataze	21,00	(17,20-21,40)	15,70	(11,10-16,70)	0,112
Vitamin D	61,40	(53,00-71,40)	59,15	(46,00-69,30)	0,481
PTH	4,45	(2,80-6,50)	4,20	(3,00-4,60)	0,596
Osteokalcin	20,20	(15,00-22,60)	21,80	(12,40-24,10)	0,678
P1NP	46,70	(38,50-61,50)	45,60	(36,70-55,30)	0,853
Beta crosslaps	0,30	(0,21-0,46)	0,36	(0,26-0,40)	0,436

*Mann-Whitney U test

Razlike vrijednosti metaboličkih parametara kontrolne skupine u odnosu na ispitivanu su nađene samo za ukupni testosteron i estradiol, dok je ostalima P>0,050, takvi rezultati

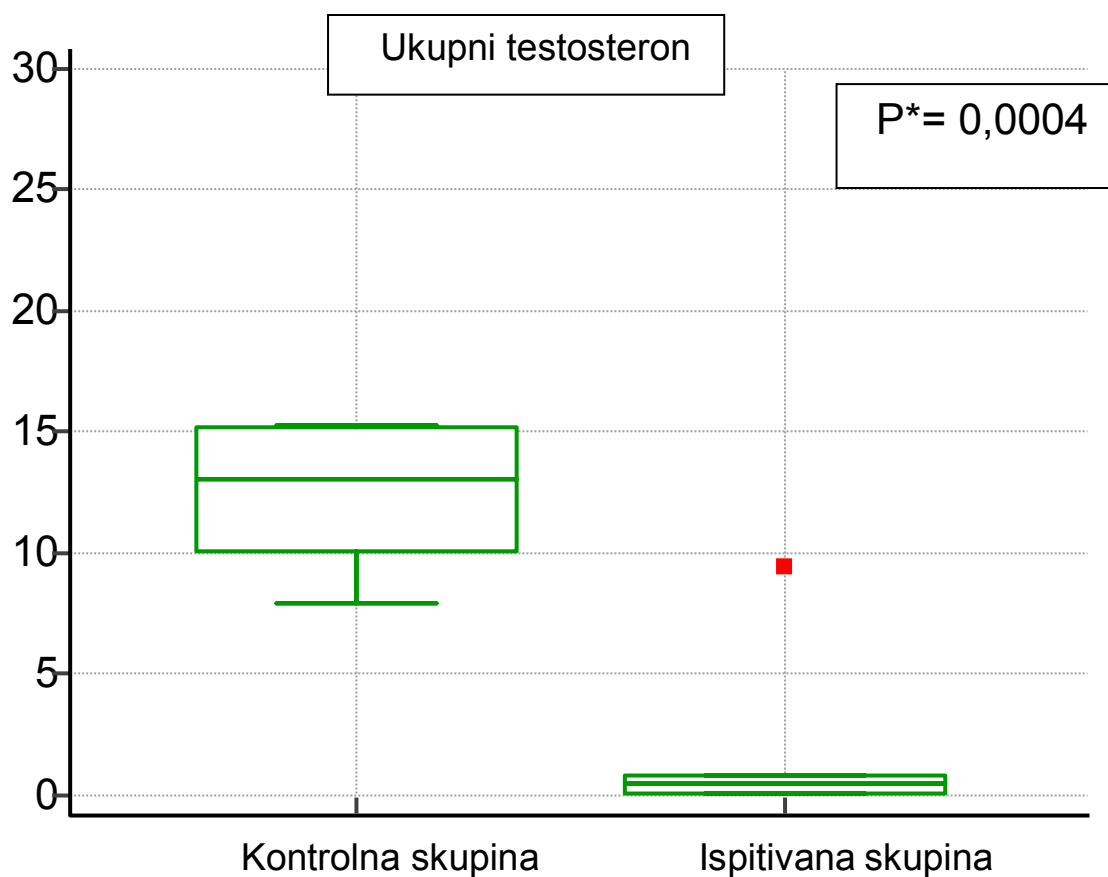
pokazuju da nema velikih razlika u utjecaju na metabolizam između ove dvije skupine. (Tablica 6).

Tablica 6. Metabolički parametri u kontrolnoj i ispitivanoj skupini nakon 6 mjeseci

Skupina	Kontrolna skupina (N=10)		Ispitivana skupina (N=10)		P*
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
GUK	5,60	(5,40-7,20)	5,80	(4,78-6,73)	0,935
Inzulin	12,90	(8,50-18,50)	10,40	(6,70-18,45)	0,661
HbA1c	5,90	(5,70-6,15)	5,70	(5,50-6,10)	0,374
Ukupni kolesterol	4,80	(4,10-5,90)	5,60	(5,48-6,33)	0,177
Trigliceridi	1,50	(1,20-2,10)	1,90	(1,43-2,53)	0,413
HDL	1,30	(1,20-1,40)	1,40	(1,18-1,45)	0,679
LDL	2,80	(2,00-3,70)	3,60	(3,05-3,93)	0,130
SHBG	39,30	(27,30-56,00)	58,00	(41,40-69,60)	0,133
Ukupni testosteron	13,05	(10,10-15,20)	0,518	(0,09-0,84)	< 0,001
Estradiol	109,00	(88,10-144,00)	18,40	(18,40-28,55)	< 0,001
TSH	1,76	(1,46-2,67)	1,88	(1,10-2,61)	0,842
fT4	15,25	(14,30-16,20)	14,80	(12,80-17,45)	0,806

*Mann-Whitney U test

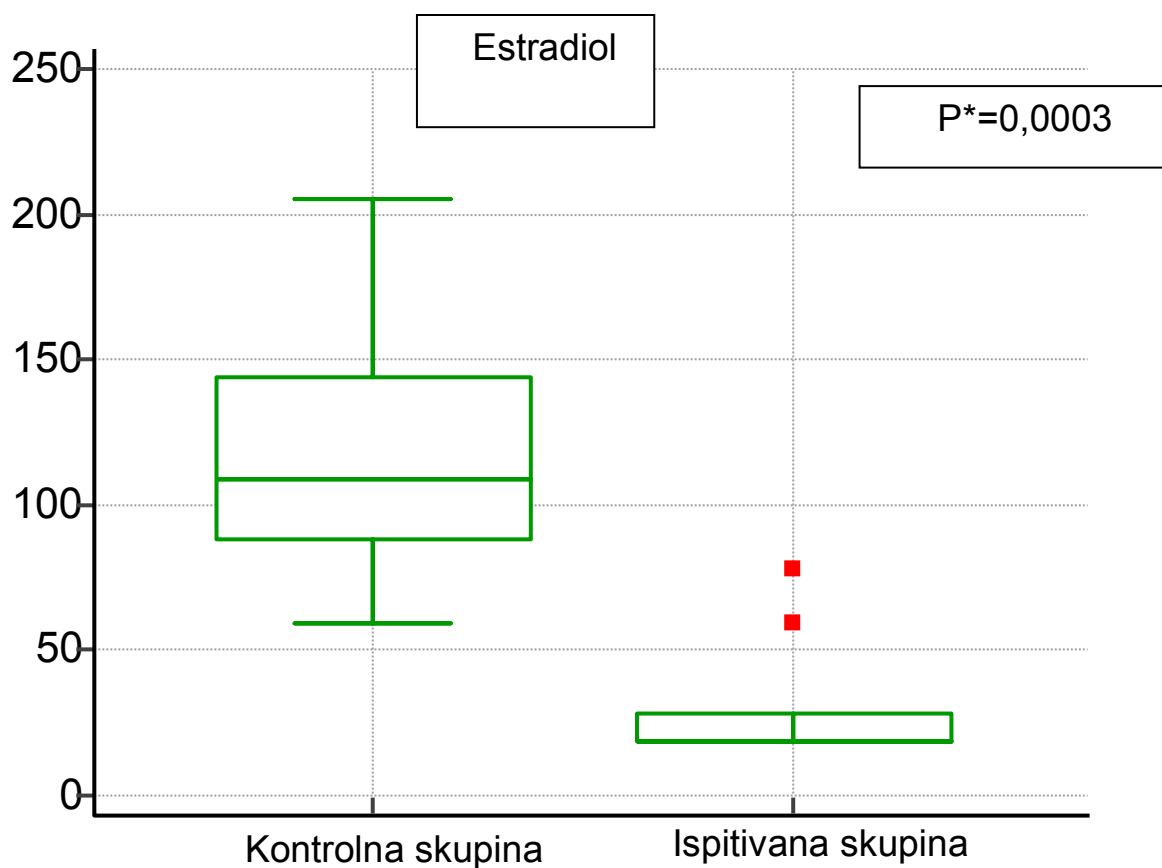
Ukupni testosteron je u ispitivane skupine bio niži za 12,532 nmol/L u usporedbi s kontrolnom, te je ispitivanjem nađena razlika (P<0,001) (Slika 2).



Slika 2. Koncentracija ukupnog testosterona u krvi kontrolne i ispitivane skupine nakon šest mjeseci androgen deprivirajuće terapije

**Mann Whitney U test*

Koncentracija estradiola u krvi je za 90,6 pmol/L niža u ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu, a ispitivanjem se utvrdila razlika ($P < 0,001$) (Slika 3).



Slika 3. Koncentracija estradiola u krvi kontrolne i ispitivane skupine šest mjeseci od početka terapije

**Mann Whitney U test*

Učinak terapije na ispitivanu skupinu i kontrolna skupina nakon šest mjeseci

Kontrolna skupina

Uspoređujući rezultate osnovnih tjelesnih obilježja kontrolne skupine prije i nakon šest mjeseci nije se pronašlo razlike, čime možemo zaključiti da se nije značajnije promijenio sastav tijela kontrolne skupine ($P > 0,050$) (Tablica 7).

Tablica 7. Parametri tjelesnog sastava kontrolne skupine

Skupina	Kontrolna skupina (N=10)		Kontrolna skupina (N=10)		P*
	Prvo mjerenje		Mjerenje nakon 6 mjeseci		
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
Tjelesna masa (kg)	97,40	(81,50-102,00)	95,70	(81,80-104,10)	0,846
Tjelesna visina (cm)	182,00	(176,00-186,00)	182,00	(174,00-186,00)	0,125
Indeks tjelesne mase (ITM)	29,00	(26,50-30,50)	29,20	(27,00-30,20)	0,232
Opseg struka	106,50	(102,25-112,00)	104,00	(102,25-108,88)	0,813
Opseg bokova	110,00	(106,00-115,50)	107,50	(105,50-113,88)	0,438
WHR	0,97	(0,95-1,00)	0,97	(0,95-0,98)	0,219
Postotak tjelesne masti	25,60	(22,00-31,20)	30,65	(26,80-35,00)	0,131
Kilogrami tjelesne masti	24,75	(19,10-31,80)	28,40	(22,90-34,40)	0,164
Postotak tjelesne vode	50,75	(47,00-52,80)	48,00	(45,30-51,30)	0,193
Kilogrami tjelesne vode	47,35	(42,20-48,80)	45,40	(43,70-49,30)	0,193
Postotak mišićne mase	70,70	(65,40-74,10)	65,90	(61,80-69,60)	0,131
Kilogrami mišićne mase	63,70	(59,30-67,10)	60,85	(60,00-65,60)	0,131
Koštana masa	3,30	(3,10-3,50)	3,20	(3,10-3,40)	0,193
Postotak visceralne masti	15,00	(14,00-17,00)	16,00	(14,00-18,00)	0,734

*Wilcoxon test za ponovljeno mjerenje

Koncentracija magnezija se smanjila za 0,06 mmol/L nakon šest mjeseci od početka istraživanja, a ispitivanjem se utvrdila razlika (P=0,049).

Koštani izoenzim alkalne fosfataze se povisio za 5,95 µg/L nakon šest mjeseci od početka istraživanja, a ispitivanjem se utvrdila razlika (P=0,023). Nisu uočene razlike u ostalim parametrima koštane razgradnje. (P>0,050) (Tablica 8).

Tablica 8. Parametri koštane razgradnje kontrolne skupine

Skupina	Kontrolna skupina (N=10)		Kontrolna skupina (N=10)		P*
	Prvo mjerenje		Mjerenje nakon 6 mjeseci		
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
Magnezij	0,90	(0,87-0,94)	0,84	(0,82-0,90)	0,049
Kalcij	2,40	(2,30-2,53)	2,39	(2,28-2,46)	0,232
Fosfati	0,94	(0,82-0,99)	1,02	(0,92-1,07)	0,193
Izoenzim alkalne fosfataze	15,35	(13,60-20,35)	21,30	(20,00-21,40)	0,023
Vitamin D	58,20	(39,70-67,30)	61,40	(53,00-71,40)	0,084
PTH	4,65	(2,90-5,10)	4,45	(2,80-6,50)	0,570
Osteokalcin	16,70	(12,90-21,40)	20,20	(15,00-22,60)	0,322
P1NP	40,65	(33,00-51,50)	45,60	(36,70-55,30)	0,193
Beta crosslaps	0,32	(0,23-0,42)	0,30	(0,21-0,46)	0,922

*Wilcoxon test za ponovljeno mjerenje

Uspoređujući rezultate metaboličkih parametara kontrolne skupine prije i nakon šest mjeseci nije se uočila prisutnost razlika ($P>0,050$). Stoga možemo zaključiti da to ne bi dolazilo do promjena u metaboličkim parametrima bez androgen deprivirajuće terapije (Tablica 9).

Tablica 9. Metabolički parametri kod kontrolne skupine

Skupina	Kontrolna skupina (N=10)		Kontrolna skupina (N=10)		P*
	Prvo mjerenje		Mjerenje nakon 6 mjeseci		
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
GUK	5,70	(4,70-6,10)	5,60	(5,40-7,20)	0,695
Inzulin	22,20	(12,73-38,33)	12,70	(8,18-24,30)	0,426
HbA1c	6,00	(5,65-6,33)	5,90	(5,70-6,15)	0,652
Ukupni kolesterol	5,05	(4,20-5,60)	4,80	(4,10-5,90)	0,695
Trigliceridi	1,40	(1,00-1,60)	1,50	(1,20-2,10)	0,695
HDL	1,15	(0,90-1,40)	1,30	(1,20-1,40)	0,131
LDL	3,15	(2,40-3,60)	2,80	(2,00-3,70)	0,945
SHBG	40,30	(33,20-51,70)	39,25	(27,30-56,00)	0,322
Ukupni testosteron	15,20	(13,50-16,50)	13,05	(10,10-15,20)	0,695
Estradiol	109,00	(84,30-122,00)	109,00	(88,10-144,00)	0,922
TSH	1,95	(1,56-2,85)	1,76	(1,46-2,67)	0,922
fT4	14,60	(13,50-15,90)	15,25	(14,30-16,20)	0,084

*Wilcoxon test za ponovljeno mjerenje

Ispitivana skupina

Osim udjela tjelesne masti, udjela tjelesne vode i mase tjelesne vode, nisu uočene razlike ($P>0,050$) kod ispitanika prije i poslije terapije (Tablica 10).

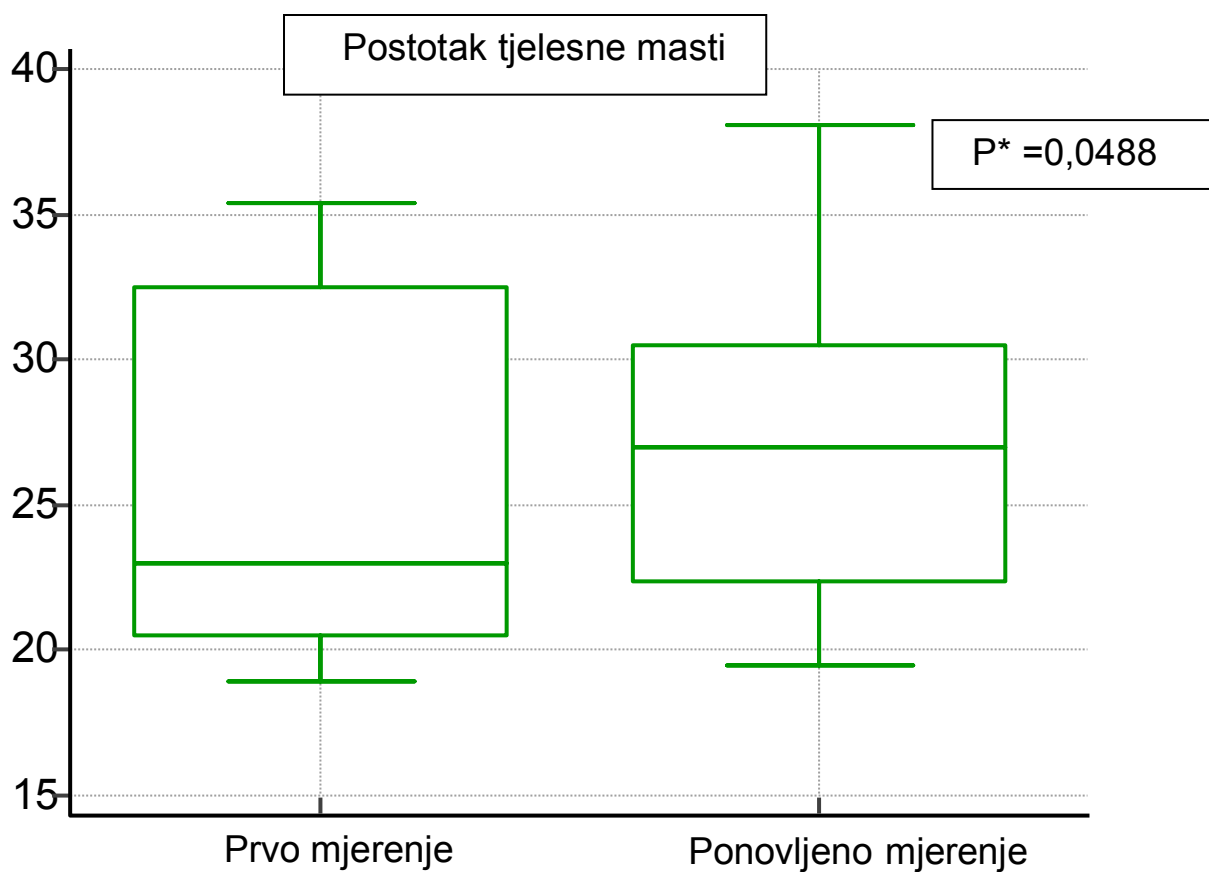
Tablica 10. Antropometrijski parametri ispitivane skupine

Skupina	Ispitivana skupina (N=10)		Ispitivana skupina (N=10)		P*
	Prvo mjerenje		Mjerenje nakon 6 mjeseci		
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
Tjelesna masa (kg)	81,20	(77,40-102,30)	84,65	(76,80-100,80)	0,695
Tjelesna visina (cm)	175,50	(173,00-180,00)	176,50	(173,00-180,00)	**
Indeks tjelesne mase (ITM)	26,20	(24,10-32,80)	26,20	(24,50-31,10)	0,922
Opseg struka	102,25	(92,00-116,00)	103,00	(93,00-112,00)	0,734
Opseg bokova	102,50	(100,00-111,00)	104,50	(99,00-108,00)	0,313
WHR	0,99	(0,92-1,02)	0,97	(0,94-1,03)	0,570
Postotak tjelesne masti	23,00	(20,50-32,50)	26,95	(22,40-30,50)	0,049
Kilogrami tjelesne masti	18,65	(16,20-32,80)	22,60	(17,20-30,70)	0,065
Postotak tjelesne vode	51,85	(47,50-53,80)	48,90	(47,40-52,30)	0,037
Kilogrami tjelesne vode	43,25	(40,00-48,60)	42,20	(40,60-48,50)	0,039
Postotak mišićne mase	73,55	(72,50-75,85)	69,70	(66,40-74,10)	0,055
Kilogrami mišićne mase	60,50	(55,90-65,90)	59,35	(56,60-63,70)	0,065
Koštana masa	3,20	(3,00-3,40)	3,10	(3,00-3,30)	0,109
Postotak visceralne masti	14,50	(13,00-17,00)	15,50	(13,00-17,00)	0,109

*Wilcoxon test za ponavljano mjerenje

** ne može se izračunati P vrijednost

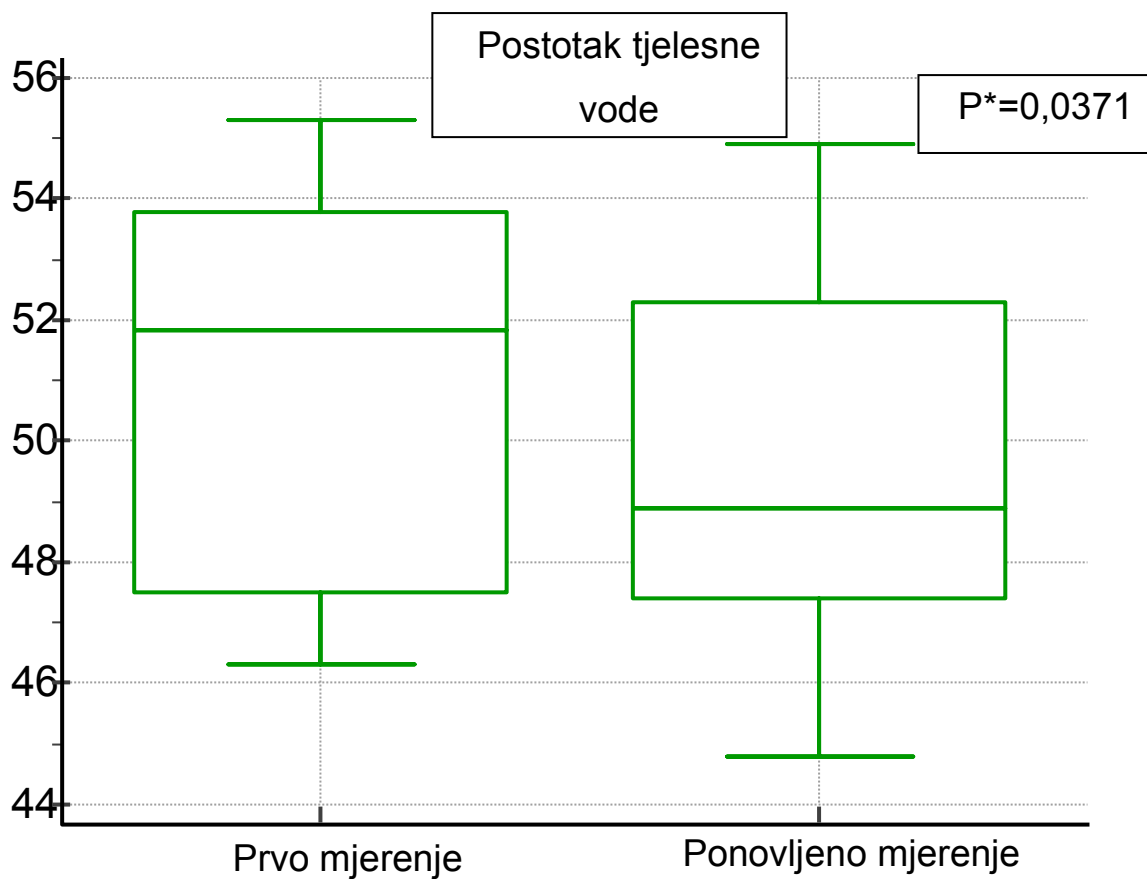
Postotak tjelesne masti se povisio za 3,95% nakon šest mjeseci početka istraživanja, i uočena je razlika (P=0,049) (Slika 4).



Slika 4. Postotak tjelesne masti ispitivane skupine prije i poslije terapije

**Wilcoxon test za ponavljano mjerenje*

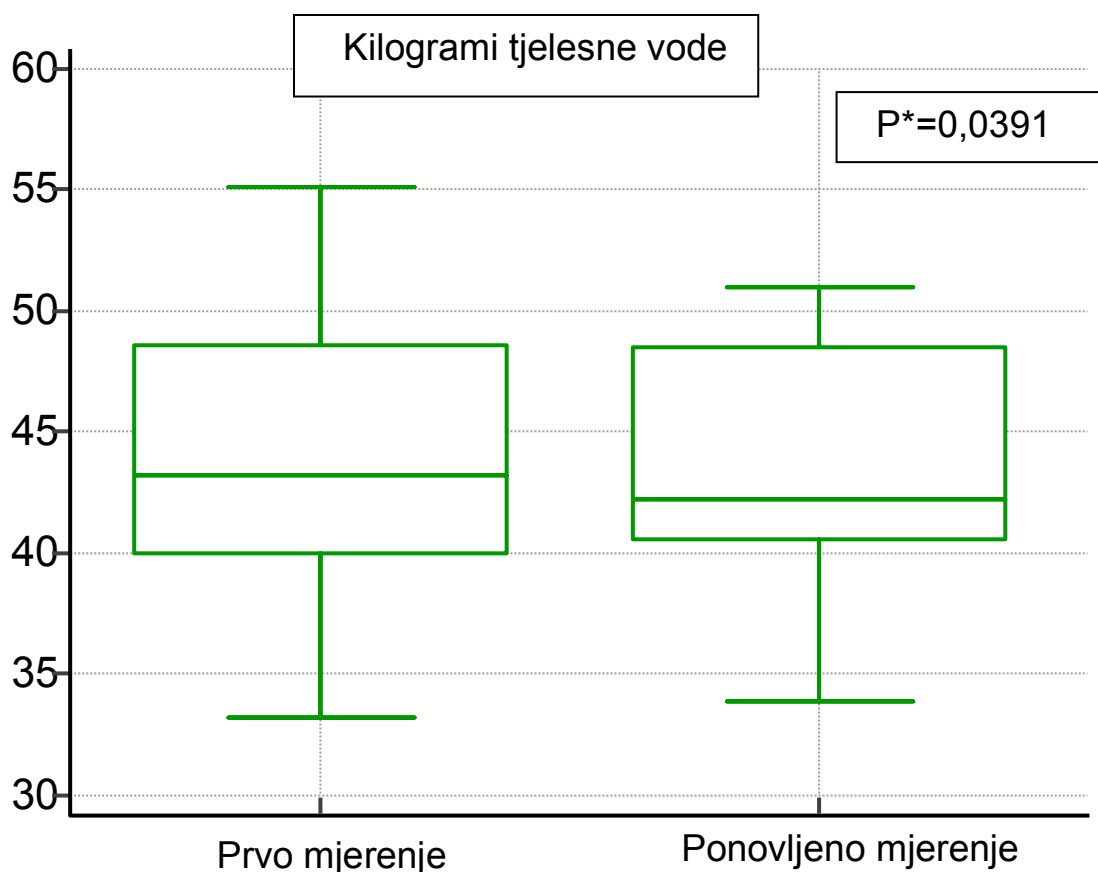
Postotak tjelesne vode se smanjio za 2,95 % nakon šest mjeseci od početka istraživanja i postoji razlika ($P=0,037$) (Slika 5).



Slika 5. Postotak tjelesne vode u ispitivanoj skupini prije i nakon šest mjeseci

**Wilcoxon test za ponavljana mjerenja*

Kilogrami tjelesne vode su se smanjili za 1,05 kg nakon šest mjeseci liječenja te se uočava razlika ($P=0,039$) (Slika 6).



Slika 6. Kilogrami tjelesne vode u ispitivanoj skupini prije i nakon terapije

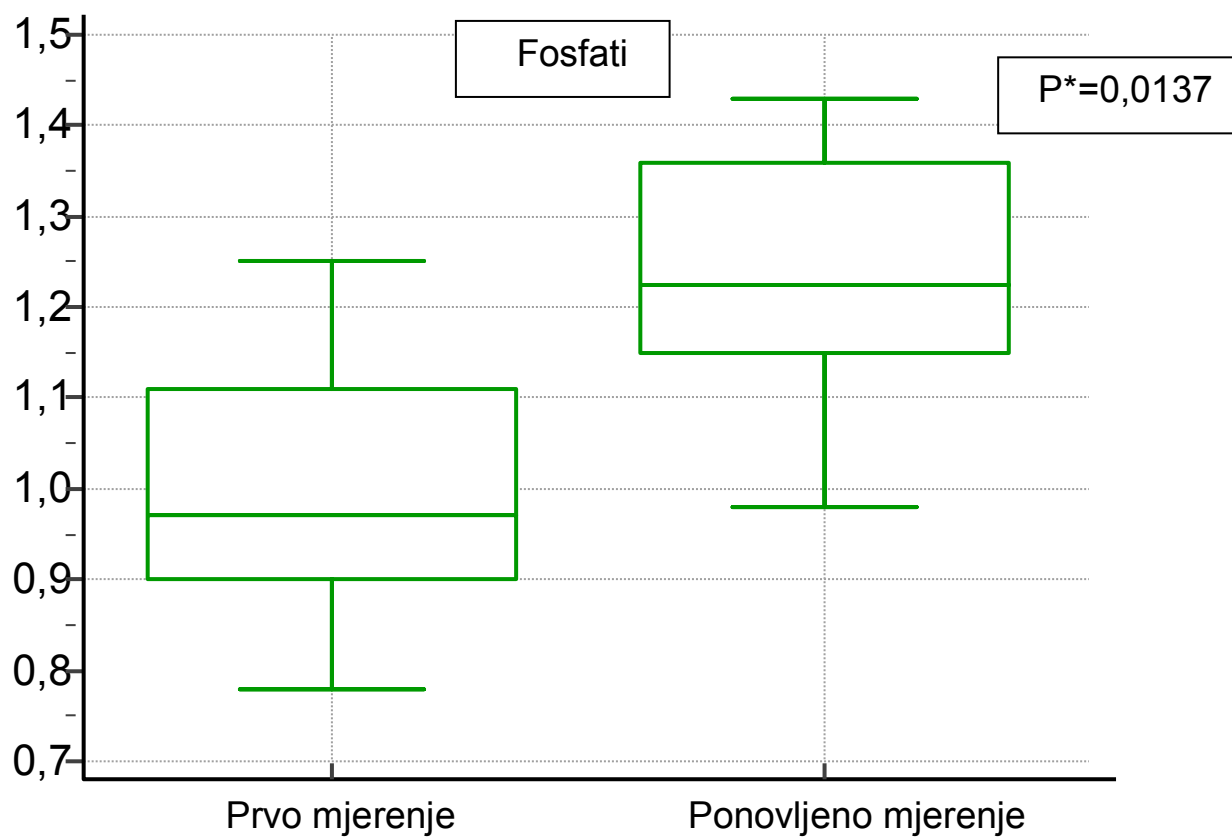
*Wilcoxon test za ponavljana mjerenja

Tablica 11. Parametri koštane razgradnje ispitivane skupine

Skupina	Ispitivana skupina (N=10)		Ispitivana skupina (N=10)		P*
	Prvo mjerenje		Mjerenje nakon 6 mjeseci		
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
Magnezij	0,85	(0,80-0,86)	0,89	(0,76-0,90)	0,203
Kalcij	2,38	(2,35-2,48)	2,36	(2,33-2,44)	0,945
Fosfati	0,97	(0,90-1,11)	1,23	(1,15-1,36)	0,014
Izoenzim alkalne fosfataze	16,55	(12,30-19,10)	15,70	(11,10-16,70)	1,000
Vitamin D	51,60	(34,30-64,00)	59,15	(46,00-69,30)	0,322
PTH	4,35	(3,20-5,00)	4,20	(3,00-4,60)	0,432
Osteokalcin	20,20	(14,60-22,00)	21,80	(12,40-24,10)	0,570
P1NP	40,65	(33,00-51,50)	45,60	(36,70-55,30)	0,193
Beta crosslaps	0,23	(0,19-0,35)	0,36	(0,26-0,40)	0,027

*Wilcoxon test za ponavljana mjerenja

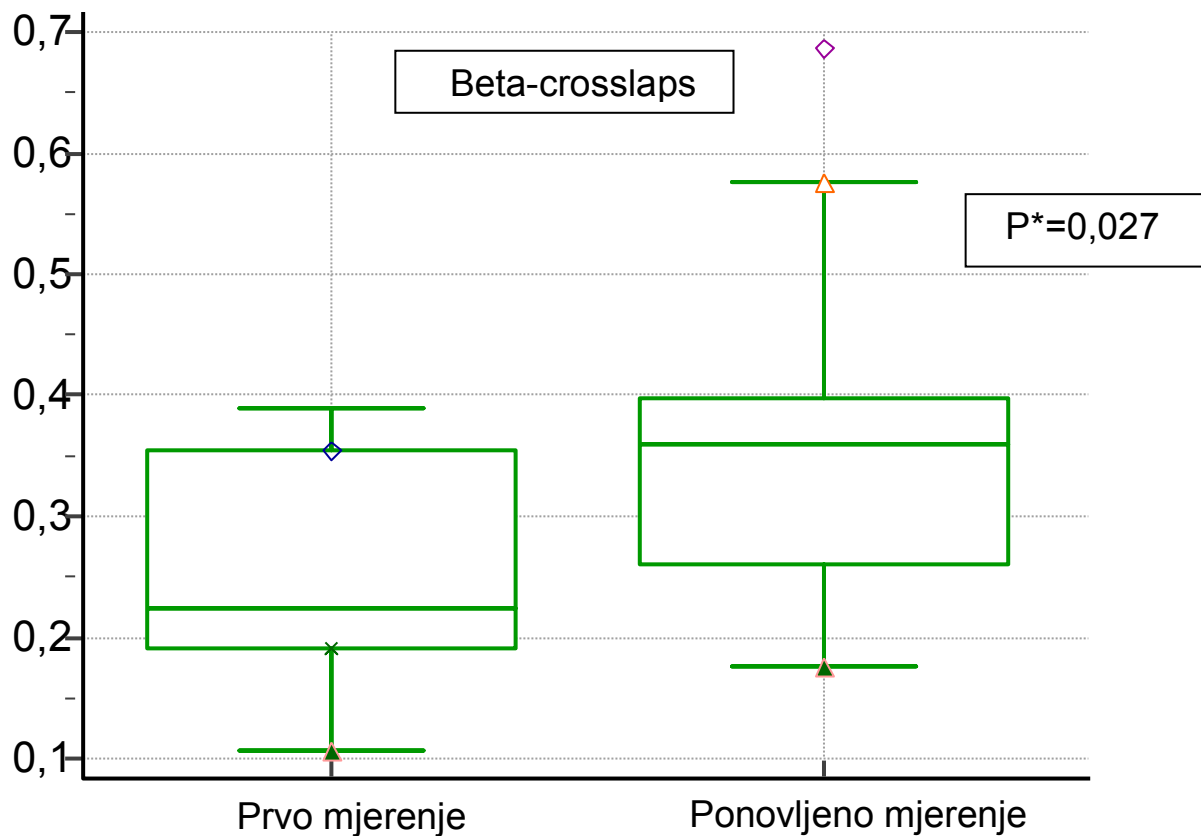
Koncentracija fosfata se povisila za 0,26 mmol/L nakon šest mjeseci liječenja, a ispitivanjem je nađena razlika (P=0,014) (Slika 7).



Slika 7. Fosfati kod ispitivane skupine prije i poslije terapije

*Wilcoxon test za ponavljana mjerenja

Beta-crosslaps se povisio za 0,13 ng/mL nakon šest mjeseci od uključenja u početka liječenja, a ispitivanjem je pronađena razlika (P=0,027) (Slika 8).



Slika 8. Beta-crosslaps kod ispitivane skupine prije i poslije terapije

**Wilcoxon test za ponavljana mjerenja*

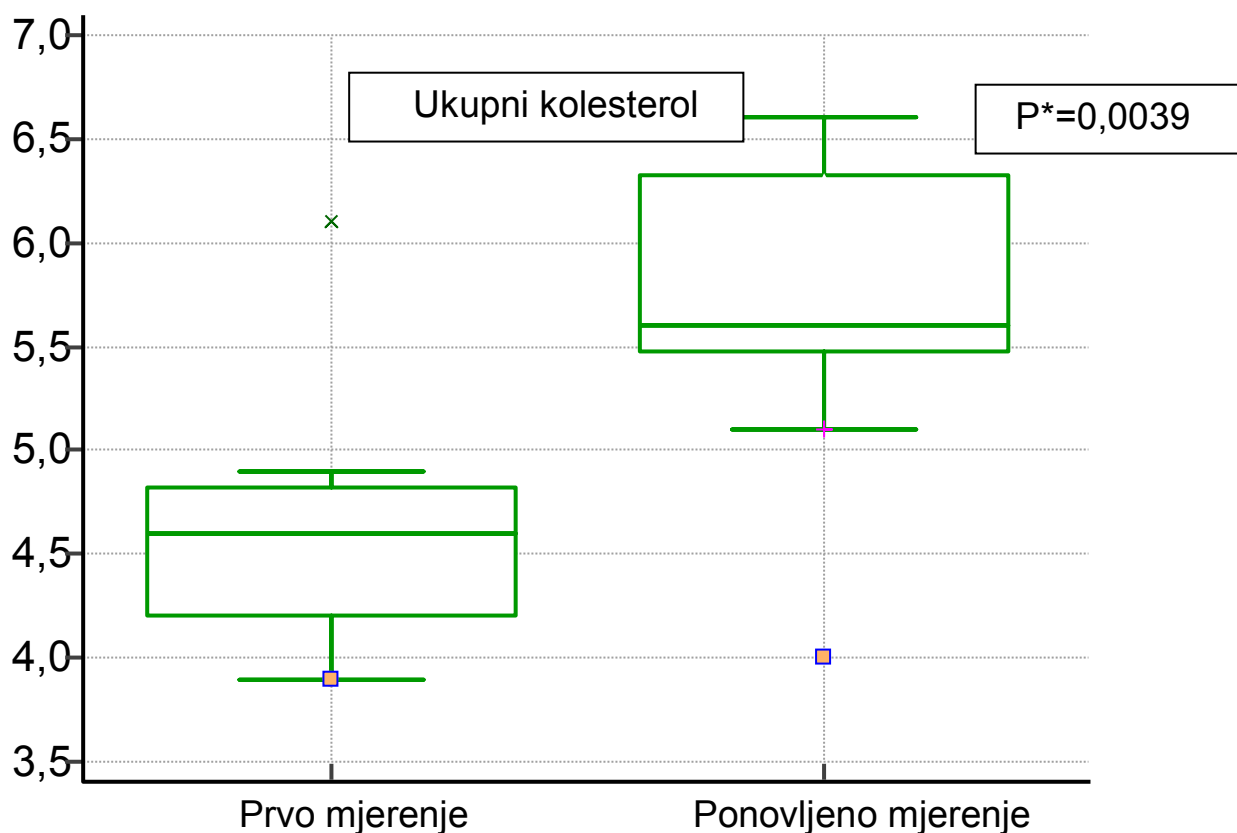
Pokazane su određene razlike u metaboličkim parametrima koje će biti nadalje opisane u slikama, a za ostale se parametre nisu utvrdile razlike ($P > 0,050$) kod ispitanika prije i nakon terapije. (Tablica 13).

Tablica 13. Metabolički parametri ispitivane skupine

Skupina	Ispitivana skupina (N=10)		Ispitivana skupina (N=10)		P*
	Prvo mjerenje		Mjerenje nakon 6 mjeseci		
	Medijan	IQR	Medijan	IQR	
GUK	5,90	(4,88-6,38)	5,80	(4,78-6,73)	0,910
Inzulin	19,80	(8,90-33,83)	10,40	(6,70-18,45)	0,055
HbA1c	5,70	(5,50-6,80)	5,70	(5,50-6,10)	0,688
Ukupni kolesterol	4,60	(4,20-4,28)	5,60	(5,48-6,33)	0,004
Trigliceridi	1,80	(1,18-2,15)	1,90	(1,43-2,53)	1,000
HDL	1,10	(1,00-1,25)	1,40	(1,18-1,45)	0,008
LDL	1,1	(1,00-1,25)	3,60	(3,05-3,93)	0,004
SHBG	55,40	(33,95-60,10)	58,00	(41,40-69,60)	0,203
Ukupni testosteron	16,70	(9,55-22,80)	0,518	(0,09-0,84)	0,008
Estradiol	97,70	(74,88-117,00)	18,40	(18,40-28,55)	0,008
TSH	1,94	(0,91-2,49)	1,88	(1,10-2,61)	0,734
ft4	14,40	(13,40-15,45)	14,80	(12,80-17,45)	0,820

*Wilcoxon test za ponavljena mjerenja

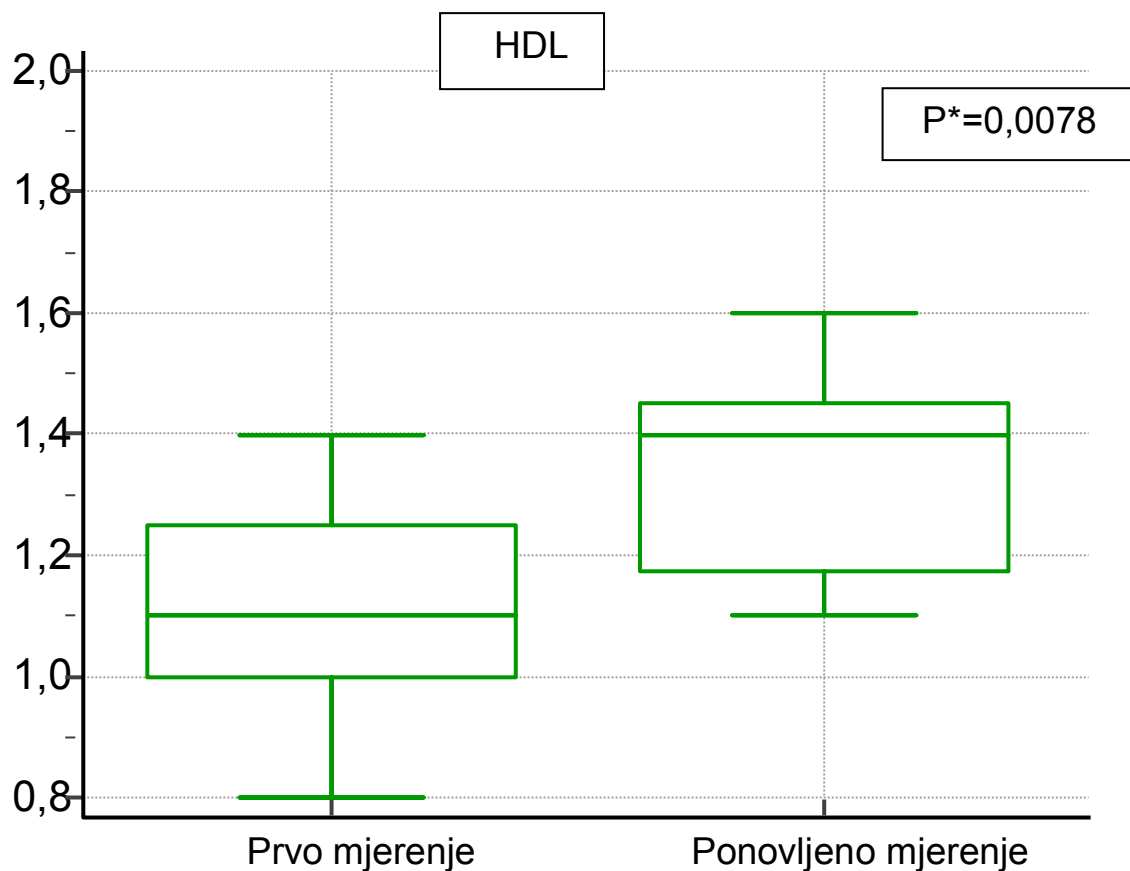
Ukupni kolesterol se povisio za 1 mmol/L nakon šest mjeseci liječenja, a ispitivanje je pokazalo razliku(P=0,004) (Slika 9).



Slika 10. Ukupni kolesterol kod ispitivane skupine prije i poslije terapije

*Wilcoxon test za ponavljana mjerenja

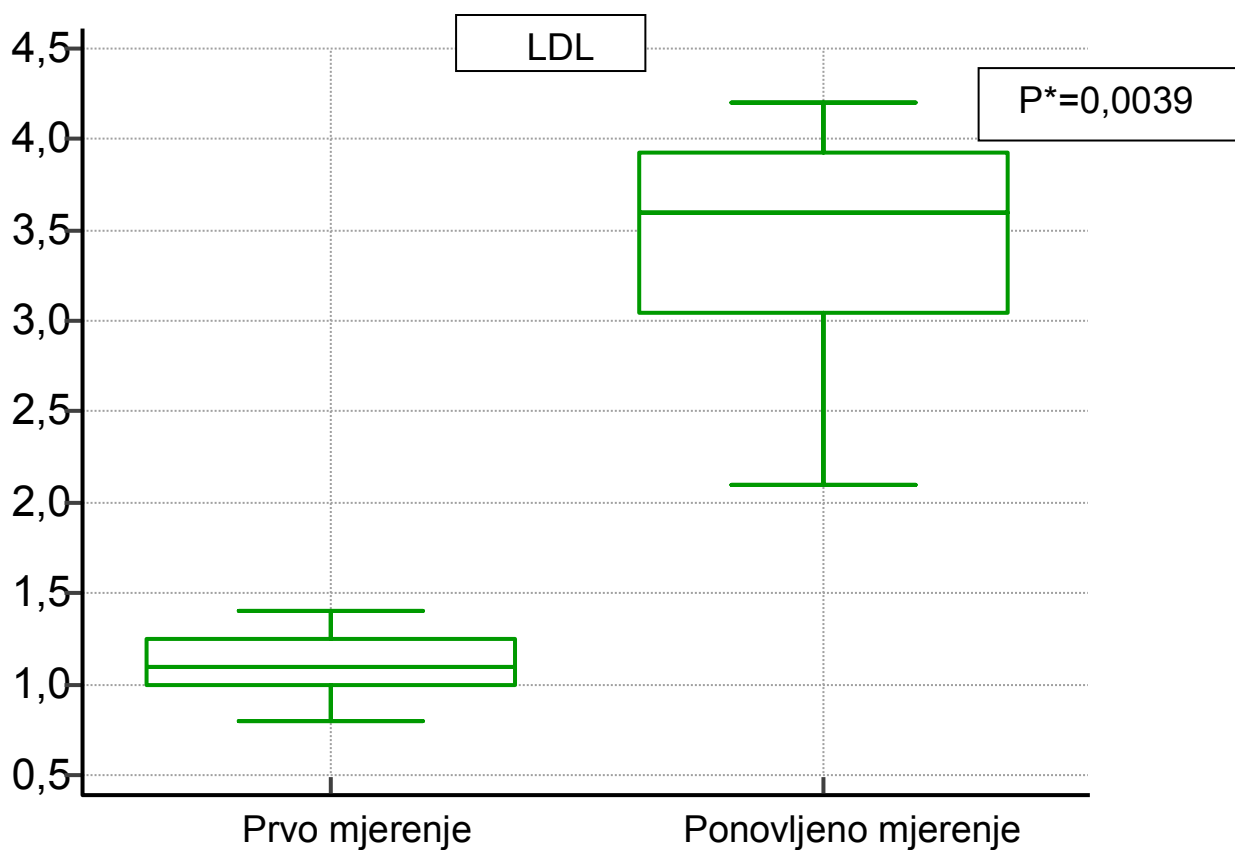
HDL se povisio za 0,3 mmol/L nakon šest mjeseci od početka liječenja, a ispitivanjem se utvrdila razlika ($P=0,008$) (Slika 11).



Slika 11. HDL u ispitivanoj skupini prije i nakon terapije

**Wilcoxon test za ponavljana mjerenja*

LDL se povisio za 2,5 mmol/L nakon šest mjeseci od uključanja u istraživanje, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ($P=0,004$) (Slika 12).



Slika 12. LDL ispitivane skupine prije i poslije terapije

**Wilcoxon test za poavljana mjerenja*

Koncentracija ukupnog testosterona se snizila za 16,182 nmol/L nakon šest mjeseci od uključenja u istraživanje, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ($P=0,008$).

Estradiol se snizio za 79,3 pmol/L nakon šest mjeseci od početka primjene ADT-a te se ispitivanjem utvrdila prisutnost razlika ($P=0,008$).

5. RASPRAVA

Nakon šest mjeseci od početka istraživanja nisu uočene su značajnije razlike između ispitivane i kontrolne skupine, osim estradiola i testosterona koji su sniženi u ispitivanoj skupini radi učinka androgen deprivirajuće terapije. Međutim, analizirajući samo ispitivanu skupinu, ipak je došlo do promjena u rezultatima poslije šest mjeseci liječenja androgen deprivirajućom terapijom. Utvrđene su razlike u antropometrijskim parametrima, porastao je udio tjelesne masti, a smanjila se masa te udio tjelesne vode. Beta-crosslaps je također porastao, a nalazi se i blago povišenje koncentracije fosfata. Usto, porastao je i ukupni kolesterol, HDL i LDL. Ipak, uočava se veće povećanje LDL-a u odnosu na HDL.

Više je istraživanja koja proučavaju androgen deprivirajuću terapiju te njezine učinke na organizam. Među takva istraživanja spadaju i ona kojima je bio cilj utvrditi kakav je učinak te terapije na metabolizam, uključujući pritom i laboratorijske i antropometrijske parametre kod bolesnika s nemetastatskim karcinomom prostate (29-34). Također, mnoga istraživanja su ispitivala učinak takve terapije na koštani metabolizam te povezanost s osteoporozom (15-18).

Neka istraživanja su utvrdila da je sniženi serumski testosteron rizični čimbenik za oboljevanje od šećerne bolesti tipa 2. Usto se egzogeno primjenjivao testosteron i zabilježeno je smanjenje učestalosti inzulinske rezistencije, količine masnog tkiva te povećanje mišićnog tkiva. Naše istraživanje je također pokazalo povećanje udjela masnog tkiva u ispitivanoj skupini u usporedbi s udjelom masnog tkiva na početku istraživanja, no ne i značajno povećanje glukoze u krvi (20-21). Također, jedno je istraživanje pokazalo da muškarci koji uzimaju androgen deprivirajuću terapiju dugo vremena imaju povećani rizik od hiperlipidemije, inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma u odnosu na one koji ne uzimaju takvu terapiju te su im te metaboličke promjene ostale prisutne i nakon prekida terapije (29). Osim toga, tijekom jednog istraživanja u kojima su ispitanici primali androgen deprivirajuću terapiju je utvrđeno između 36 i 49% slučajno nađenih oboljenja od šećerne bolesti, iako je apsolutni rizik za takve posljedice bio nizak (30). Godišnje povećanje masnog tkiva za 11% te negativni učinci dvije godine nakon prestanka terapije na masno tkivo također su zamjećeni u drugom istraživanju androgen deprivirajuće terapije i njezinih posljedica. Ipak, to povećanje se više odnosilo na supkutano abdominalno masno tkivo nego na visceralno. Isto istraživanje je pokazalo i smanjenje ukupnog kolesterola i LDL-a, dok je naše istraživanje imalo rezultate suprotne tomu uzimajući u obzir promjene u ispitivanoj skupini (31). Također, još jedno istraživanje u kojem se pratilo pacijente liječene androgen deprivirajućom terapijom kroz godinu dana, je dokazalo značajno više razine glukoze na tašte u usporedbi s kontrolama. Prilikom istog istraživanja je dokazano i povećanje

koncentracija ukupnog kolesterola, HDL-a i LDL-a u odnosu na kontrole, što se poklapa s rezultatima našeg istraživanja. Osim toga, jedna studija je pokazala da muškarci koji su prije terapije bili dijabetičari te su uzimali inzulin zbog liječenja hormonskom terapijom tijekom dvije godine počeli su imati veće potrebe za inzulinom. Usto, jedna je studija pokazala smanjenje HDL-a i povišenje LDL-a te triglicerida nakon godinu dana primanja terapije, ali u toj studiji niti jedan pacijent nije imao takve posljedice zbog kojih bi se morao liječiti antidijabeticima ili hipolipemicima (32). Osim toga, bilo je i studija koje su pokazale pozitivan učinak na metabolizam kolesterola pa je tako jedna studija, praćenjem pacijenata tijekom šest mjeseci, pokazala nepromijenjene koncentracije LDL-a i HDL-a, ali povišene koncentracije LCAT-a (lecitin-kolesterol acil-transferaza) te povećan transfer triglicerida i kolesterola u HDL, čime je zapravo poboljšana funkcija HDL-a. Različite studije imaju i različite rezultate u lipidnom profilu pacijenata kao što je već opisano i za gore navedena istraživanja, a potencijalni zbunjujući faktor može biti povećanje tjelesne mase koje je jedna od neželjenih posljedica androgen deprivirajuće terapije, a koja može utjecati na metabolizam lipida i glukoze (33). Usto, još jedno istraživanje u kojem su se pratili pacijenti tijekom tri do šest mjeseci, pokazuje povišenje koncentracije LDL-a, HDL-a i ukupnog kolesterola uz nepromijenjene trigliceride, što se također poklapa i s našim rezultatima istraživanja ako uzimamo u obzir samo promjene unutar ispitivane skupine (34). Osim istraživanja učinaka androgen deprivirajuće terapije na metabolizam, provodila su se istraživanja i utjecaja koncentracija testosterona i SHBG-a na rizik za oboljevanje od dijabetesa tipa 2. Tako je nađeno da povišeni testosteron smanjuje rizik za oboljevanje od dijabetesa tipa 2 kod muškaraca, dok sniženi SHBG povećava taj rizik. Pretili muškarci imaju ubrzanu aromatizaciju androgena u estrogene, inhibirajući lučenje gonadotropina aktivacijom estrogenskih receptora u hipotalamusu koji dovode do hipogonadizma. Aromatizacija testosterona u 17β -estradiol utječe na homeostazu energije. Povišeni omjer testosterona i estrogena može dovoditi do visceralne pretilosti u muškaraca, ali sama androgenska deficijencija je povezana s većom količinom visceralnog masnog tkiva. Terapija nadoknade testosterona može povećati osjetljivost na inzulin i hiperglikemiju u onih pacijenata s hipogonadizmom i dijabetesom (26).

Dugotrajna primjena androgen deprivirajuće terapije uzrokuje značajne promjene u fiziologiji kostiju. Istraživanja su pokazala ubrzani gubitak koštane mase prvih šest do dvanaest mjeseci liječenja i povezanost s konstantnim gubitkom kostiju tijekom dugotrajne terapije. Naše istraživanje je pokazalo povećanje beta-crosslaps i blago povećanje fosfata uspoređujući ispitivanu skupinu na početku terapije te nakon šest mjeseci, što je povezano s

ubrzanim gubljenjem koštane mase u prethodno opisanom istraživanju gdje se pratila učestalost osteoporoze. Rizik za osteoporozu i prijelome se povećavao proporcionalno s trajanjem uzimanja androgen deprivirajuće terapije, kako potvrđuju brojna istraživanja (17). Ograničenje je ovog istraživanja mali broj ispitanika, ukoliko bi bio veći broj ispitanika uključenih u istraživanje tada bi rezultati bolje prikazivali stvarno stanje u populaciji pacijenata oboljelih od nemetastatskog karcinoma prostate koji se liječe ADT-om. Osim toga, istraživanje je provedeno samo u jednoj instituciji, što je također nedostatak. Također, ovo istraživanje prati bolesnike samo kroz vremensko razdoblje od šest mjeseci, a kada bi se produljilo vrijeme praćenja rezultati bi bili vjerodostojniji.

Pretražujući literaturu te uspoređujući naše rezultate s prethodno provedenim istraživanjima možemo zaključiti da u pacijenata oboljelih od nemetastatskog karcinoma prostate, koji su liječeni androgen deprivirajućom terapijom možemo očekivati povišenje nekih od parametara koštanog metabolizma, povišenje udjela tjelesne masti uz smanjenje udjela tjelesne vode, dok učinak na metabolizam lipida pokazuje različite rezultate od istraživanja do istraživanja te ga je potrebno dodatno ispitati. Ipak, treba uzeti u obzir prethodno opisane neželjene posljedice prilikom propisivanja androgen deprivirajuće terapije te ih pokušati prevenirati.

6. ZAKLJUČCI

1. Kod bolesnika koji se liječe androgen deprivirajućom terapijom nije došlo do porasta razine markera koštane razgradnje nakon šest mjeseci liječenja u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. Bolesnici koji se liječe androgen deprivirajućom terapijom imaju porast razine markera koštane razgradnje nakon šest mjeseci terapije u odnosu na početne vrijednosti.
3. Kod bolesnika koji primaju androgen deprivirajuću terapiju nije došlo do porasta razine glukoze, HbA1c i lipidograma nakon šest mjeseci terapije u odnosu na kontrolnu skupinu.
4. Bolesnici koji primaju androgen deprivirajuću terapiju imaju porast koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-a i HDL-a nakon šest mjeseci terapije u usporedbi s početnim vrijednostima
5. Bolesnici koji se liječe androgen deprivirajućom terapijom tijekom šest mjeseci imaju veći udio tjelesne masti, a manji udio tjelesne vode, dok je udio mišićne mase ostao nepromijenjen nakon šest mjeseci terapije uspoređujući s početnim vrijednostima.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Carola R, Harley JP, Noback CR. Human anatomy and physiology. 2. izdanje. New York: McGraw-Hill; 1992. str. 514.
2. Lindsay DT. Functional human anatomy. 1. izdanje. Athens (Georgia): Mosby-Year Book, Inc; 1996.str. 486.
3. Vrdoljak E, Belac-Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. 3. izdanje. Tumori muškog spolnog sustava. U: Vrdoljak E, Belac-Lovasić, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, urednici. Klinička onkologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 189-196.
4. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:9575-8.
5. Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. Semin Radiat Oncol. 2017;27:3-10.
6. Šitum M, Gotovac J. i sur. Urologija. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 131-7.
7. Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG, De Marzo AM. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. Nat Rev Urol. 2018;15:11-24.
8. Grozescu T, Popa F. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. Journal of medicine and life. 2017;10:5-12.
9. Rubin E, Farber JL. Pathology 2nd ed. Philadelphia. J.B. Lippincott company; 1994.
10. Damjanov I, Jukić S. Specijalna patologija. Zagreb. Medicinska naklada; 2004.
11. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate cancer in primary care. Adv Ther. 2018;35:1285-1294.
12. Huskova Z, Knillova J, Kolar Z, Vrbkova J, Kral M, Bouchal J. The percentage of free PSA and urinary markers distinguish prostate cancer from benign hyperplasia and contribute to a more accurate indication for prostate biopsy. Biomedicines. 2020;8:173.
13. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. JAMA. 2017;27;317:2532-2542.
14. Rohayem J, Kliesch S. Antiandrogene therapie des prostatakarcinoms: indikation und systemische folgen [Androgen deprivation therapy in prostate cancer. Indication and systemic consequences]. Urologe A. 2012;51:557-64.
15. Qaseem A, Forcica MA, McLean RM, Denberg TD. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166:818-839.

16. Poulsen MH, Frost M, Abrahamsen B, Gerke O, Walter S, Lund L. Osteoporosis and prostate cancer; a 24-month prospective observational study during androgen deprivation therapy. *Scand J Urol.* 2019;53:34-39.
17. Kim DK, Lee HS, Park JY, Kim JW, Ahn HK, Ha JS i sur. Androgen-deprivation therapy and the risk of newly developed fractures in patients with prostate cancer: a nationwide cohort study in Korea. *Scientific reports.* 2021;12:11.
18. Fink HA, MacDonald R, Forte ML, Rosebush CE, Ensrud KE, Schousboe JT i sur. Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2019;171:37-50.
19. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ i sur. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:32-45.
20. Gianatti EJ, Grossmann M. Testosterone deficiency in men with type 2 diabetes: pathophysiology and treatment. *Diabet Med.* 2020;37:174-186.
21. Yeap BB, Wittert GA. Testosterone, diabetes risk, and diabetes prevention in men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022;51:157-172.
22. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes.* 2018;42:1-15.
23. Khetan AK, Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol.* 2018;34:615-623.
24. Ramachandran S, Hackett GI, Strange RC. Sex hormone binding globulin: a review of its interactions with testosterone and age, and its impact on mortality in men with type 2 diabetes. *Sex Med Rev.* 2019;7:669-678.
25. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11:1185–1200.
26. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37:278–316.
27. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110708.
28. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20:12.

29. Kintzel PE, Chase SL, Schultz LM, O'Rourke TJ. Increased risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Pharmacotherapy*. 2008;28:1511-22.
30. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer*. 2009;11:2388-99.
31. Owen PJ, Daly RM, Livingston PM, Fraser SF. Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2017;20:137–145.
32. Mohamedali HZ, Breunis H, Timilshina N, Alibhai SM. Changes in blood glucose and cholesterol levels due to androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2011;5:28–32.
33. Albuquerque CP, Freitas FR, Martinelli AEM, Lima JH, Coelho RF, Serrano CV i sur. Androgen deprivation therapy improves the in vitro capacity of high-density lipoprotein (HDL) to receive cholesterol and other lipids in patients with prostate carcinoma. *Lipids Health Dis*. 2020;19:133.
34. Oka R., Utsumi T., Endo T., Yano M., Kamijima S., Kamiya N., Suzuki H. Worsening of the low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with prostate cancer after androgen deprivation therapy. *Asian J Androl*. 2018;20:634-636.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ciljevi ovog istraživanja su usporediti laboratorijske i antropometrijske parametre u bolesnika na androgen deprivirajućoj terapiji i u kontrolnoj skupini na početku i nakon 6 mjeseci od prve vizite.

Ispitanici i postupci: U istraživanju je bilo uključeno dvadeset ispitanika s nemetastatskim rakom prostate, desetorica su liječena androgen deprivirajućom terapijom, a ostalih deset su bili kontrole. Istraživanje se provodilo u dvije vizite. Prva vizita je bila prilikom uključanja u istraživanje, a druga nakon šest mjeseci. Tijekom vizite se pacijentima uzela anamneza, bilježili su se antropometrijski parametri pomoću Tanita vage te im je vađena krv kako bi se dobili laboratorijski nalazi promatranih parametara.

Rezultati: Nakon šest mjeseci od početka istraživanja se nisu našle statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne skupine. Međutim, pronađene su razlike unutar ispitivane skupine uspoređujući početne vrijednosti i vrijednosti izmjerene nakon šest mjeseci liječenja. Udio tjelesne masti im se povećao ($P=0,005$), a udio tjelesne vode smanjio ($P=0,037$), a masa tjelesne vode se također smanjila ($P=0,039$) nakon šest mjeseci liječenja. Također im se povećala vrijednost beta-crosslaps ($P=0,027$) te im se blago povećala koncentracija fosfata ($P=0,014$) unutar promatranog razdoblja. Osim toga, nakon šest mjeseci, povećali su im se i ukupni kolesterol ($P=0,004$), HDL ($P=0,008$) te LDL ($P=0,004$).

Zaključak: Bolesnici s nemetastatskim rakom prostate liječeni androgen deprivirajućom terapijom kroz razdolje od šest mjeseci imaju promjene u sastavu tijela, ubrzan koštani metabolizam te promjene u lipidogramu.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Metabolic effects of the androgen deprivation therapy in patients with non-metastatic prostate cancer.

Objectives: The aim of this research was to compare laboratory and anthropometric parameters in patients treated with the androgen deprivation therapy in relation to the control group in the beginning of the trial and six months later.

Subjects and Methods: A total of twenty patients with non-metastatic prostate cancer were included in the study, of whom ten received androgen deprivation therapy and the rest of them were controls. This research was conducted through two visits. The first visit was at the time of the inclusion in the study. The second visit was six months later. During each visit their medical histories were taken, anthropometric parameters were also recorded with Tanita scale to measure body composition and their blood was drawn for the laboratory findings.

Results: After six months of the inclusion in the study, statistically significant differences were not found observing the control and the test groups. However, taking into account only the test group, we encounter statistically significant differences after six months of the treatment. On the one hand, in the test group, body fat content has increased ($P=0.005$). On the other hand, the body water mass ($P=0.0391$) and the body water content ($P=0.037$) decreased. In addition, their Beta-CrossLaps value ($P=0.027$) and phosphate concentration ($P=0.0137$) increased. Their total cholesterol ($P=0.0039$), HDL ($P=0.0078$) and LDL ($P=0.0039$) concentrations also increased.

Conclusions: In patients with non-metastatic prostate carcinoma after six months of treatment with the androgen deprivation therapy, there are changes in the body composition, their bone metabolism is accelerated and they have changes in their lipids concentrations in the blood samples.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Karmen Mišković

Datum i mjesto rođenja: 27. lipnja 1997. godine, Dubrovnik, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Slavonska ulica 7, 21 000 Split, Republika Hrvatska

OBRAZOVANJE

2004. – 2012. Osnovna škola Lapad, Dubrovnik

2012. -2016. Biskupijska klasična gimnazija Ruđera Boškovića Dubrovnik

2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

Engleski jezik (aktivno)

Talijanski jezik (pasivno)

AKTIVNOSTI

Demonstratorica na Katedri za kliničke vještine Medicinskog fakulteta u Splitu (ak.god. 2021./2022.)