

Dr. Sertaç YAZICI
Dr. Murat KOŞAN
Dr. Onur KAYGISIZ
Dr. Mesut TÜL
Dr. Öztuğ ADSAN

ARASTIRMA-RESEARCH

İLERİ EVRE PROSTAT
KANSERLİ HASTALARDA
ANDROJEN DEPRİVASYON
TEDAVİSİNİN KEMİK MİNERAL
DANSİTESİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF ANDROGEN
DEPRIVATION THERAPY ON BONE
MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH
ADVANCED PROSTATE CANCER

ÖZ

Osteoporoz androjen deprivasyon tedavisine(ADT) sekonder olarak gelişen önemli bir komplikasyondur. Orşiektomi ile veya LHRH agonistleriyle yapılan ADT, kemik mineral dansitesini azaltmakta ve fraktür riskini arttırmaktadır. Bu çalışmada, kemik metastazı olmayan ileri evre prostat kanserli hastalarda cerrahi veya medikal kastrasyonun kemik mineral dansitesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya daha önce androjen deprivasyon tedavisi almamış, kemik sintigrafisinde metastazı olmayan, serum PSA (prostat spesifik antijen) düzeyi 100 ng/ml'nin altında, M0 evresindeki 16 prostat kanserli hasta alındı. Hastalar iki gruba randomize edildi. Birinci gruptaki 9 hastaya bilateral orşiektomi operasyonu yapıldı ve antiandrojen olarak 50 mg/gün bicalutamide başlandı. İkinci gruptaki 7 hastaya ise LHRH analogu ve 50 mg/gün bicalutamide başlandı. Aynı yaş grubundaki 16 sağlıklı erkek birey, kontrol grubu olarak alındı. Sıfırıncı ve 6. aylarda sağ kalça eklemi ve L1-L4 vertebralann kemik mineral dansiteleri (KMD) dual energy x-ray absorptiometer (DEXA) ile ölçüldü. Sıfırıncı ve 6. aylarda elde edilen sonuçlar nonparametrik Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Analiz sonucunda $p<0.05$ olarak bulunduğu parametreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Lomber vertebra, kalça ve Ward üçgeninde 6. ay sonunda üç grup arasındaki yüzdelik değişimlerin farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Orşiektomi grubunda, her üç bölgedeki KMD değerlerindeki yüzdelik azalma oranları LHRHa grubuna oranla daha fazla olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p<0.05$). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre kullanılan hormon tedavilerinin çeşidinden bağımsız olarak hormonal tedavinin KMD üzerinde azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Prostat kanserinin hormonal tedavisinde osteoporotik fraktür riski kemik mineral dansite değerlerinin düşme nedeniyle artmaktadır.

Anahtar sözcükler: Prostat kanseri, Antiandrojen Tedavi, Osteoporoz.

ABSTRACT

Osteoporosis is an important complication of androgen deprivation therapy (ADT). ADT by either orchietomy or treatment with a gonadotropin releasing hormone agonist decreases bone mineral density (BMD) and increases fracture risk. We assess the efficacy of different types of ADT on BMD in patients with advanced prostate cancer without bone metastases. Patients with M0 prostate cancer, no treatment of any kind of hormone therapy and PSA levels below 100ng/ml were enrolled the study. Sixteen patients were randomized into two groups. Nine patients in group I had undergone orchietomy and received an antiandrogen (bicalutamide 50 mg/day) while 7 patients were treated with a long-acting LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) agonist plus bicalutamide subsequently. Age-matched 16 otherwise healthy men were selected as a control group. BMD was determined at baseline and 6H> month from each patient. The L1-L4 lumbar spines, right hip and femoral neck were measured using a dual energy x-ray absorptiometer (DEXA). For statistical analysis we used nonparametric Kruskal-Wallis test. P values < 0.05 were considered statistically significant. At month 6 bone mineral density decreased significantly at all areas in patients undergoing ADT. Bone loss was greater in patients undergoing bilateral orchietomy than those treated with LHRH agonist but this did not reach statistical significance ($p<0.05$). The results of the current study indicate that men with prostate carcinoma who are treated with ADT have a significantly increased risk of low bone density independently types of ADT. Risk of fracture due to osteoporosis during ADT in prostate cancer is increased because of decreased levels of BMD.

Keywords: Prostate cancer, Androgen deprivation therapy, Osteoporosis.

GİRİŞ

Prostat kanseri, erkeklerdeki en yaygın kanser tipi olup, kansere bağlı ölümler içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen ölüm nedenidir (1,2). Yeni teşhis edilmiş prostat kanserlerinin %30-35'i lokal ileri veya metastatik kanserlerdir (3,4). Orşiektomi veya luteinizing hormone-releasing hormone agonistleri (LHRHa) ile yapılan androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ileri evre prostat kanser tedavisinin temelini oluşturur. Endokrin tedaviye bağlı olarak erken dönemde ortaya çıkan sıcak basması, libido kaybı, empotans, jinekomasti gibi yan etkiler iyi bilinmekle beraber, androjen deprivasyon tedavisinin osteoporoz, anemi, kas kütlelerinde azalma gibi uzun dönem yan etkileri hakkında çok az çalışma yapılmıştır.

Hipogonadizm, erkek osteoporozunda önemli bir risk faktörüdür (5). İleri evre prostat kanserli hastalarda medikal veya cerrahi kastrasyona sekonder olarak gelişen osteoporoz önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (6,7). Osteoporoz, her ne kadar çoğunlukla kadınları etkileyen bir durum olarak bilinse de, tüm semptomatik vertebral fraktürlerin %20'si, kalça fraktürlerinin ise %30'u erkeklerde görülmektedir (8). Elli yaşından sonra yaşam boyu kalça, vertebra ve önkol fraktür riski kadınlarda %40 iken, bu oran erkeklerde %13'tür (9). Osteoporotik fraktürlerin erkeklerde insidansının düşük olmasının nedenleri, adolesan dönemin sonunda kemik mineral yoğunluğunun kadınlara oranla daha fazla olması, kemik yapılarının daha büyük olması, kemiklerin mekanik kuvvete daha dayanıklı olması ve altıncı dekattan sonra kemik dansite kaybının daha az olmasıdır (10). Fakat, erkeklerde beklenen yaşam süresi arttıkça, osteoporotik fraktürlerin insidansının da artması beklenmektedir.

Osteoporotik fraktürlerin klinik neticesi mortalite veya uzun süreli morbiditedir. Kalça fraktürü sonrası 1 yıllık mortalite oranı %20'den fazladır. Vertebral fraktürlerde ise 5 yıllık mortalite oranı yaklaşık % 18 olmakla beraber bunun nedeni fraktürün kendisinden çok osteoporoz ile ilgili olan diğer durumlardır (11). Kalça fraktürü olan erkeklerde rehabilitasyon süresi kadınlara kıyasla daha uzundur ve fraktür öncesi normal hayatlarına dönme olasılığı azdır (12).

Bu çalışmada kemik metastazı olmayan ileri evre prostat kanserli hastalarda cerrahi veya medikal kastrasyonun kemik mineral dansitesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya daha önce androjen deprivasyon tedavisi almamış, kemik sintigrafisinde metastazı olmayan, serum PSA (prostat spesifik antijen) düzeyi 100 ng/ml'nin altında, beklenen yaşam süresi 1 yıldan fazla olan M0 evresindeki 16 prostat kanserli hasta alındı. Non-travmatik kemik fraktür öyküsü olan hastalar; alkolizm, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, renal fonksiyon bozukluğu gibi kemik metabolizmasını etkileyerek kemik kaybına veya osteomalaziye neden olabilecek patolojisi olan hastalar; kalsitonin, glukokortikoid, kalsiyum, tiazidler, vitamin D, bifosfonat gibi kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kemik sintigrafisi ile metastaz olmadığı saptandıktan sonra hastalar iki gruba randomize edildi. Birinci gruptaki 9 hastaya bilateral orşiektomi operasyonu yapıldı ve antiandrojen olarak 50 mg/gün bicalutamide başlandı. İkinci gruptaki 7 hastaya ise LHRH analogu olarak 3.6 mg goserelin s.c. ve 50 mg/gün bicalutamide başlandı. Aynı yaş grubundaki 16 sağlıklı erkek birey, kontrol grubu olarak alındı. Sıfırıncı ve 6. aylarda sağ kalça eklemi ve L1-L4 vertebraların kemik mineral dansiteleri (KMD) dual energy x-ray absorptiometer (DEXA) ile ölçüldü. Serum PSA, serbest ve total testesteron, FSH, LH, PTH, kalsitonin, kalsiyum, fosfat ve alkalın fosfatase seviyeleri başlangıçta ve 6. ayda çalışıldı. Sıfırıncı ve 6. aylarda elde edilen sonuçlar gruplar arasında nonparametrik Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Analiz sonucunda $p < 0.05$ olarak bulunduğu parametreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de 6. ay sonunda kontrol, LHRHa ve orşiektomi gruplarının lumbar vertebra, kalça ve Ward üçgeni KMD'lerinde görülen yüzdelik değişimler ve istatistiksel analiz sonuçları görülmektedir. Lumbar vertebra, kalça ve Ward üçgeninde 6. ay so-

Tablo 1. Kontrol, LHRHa ve orşiektomi gruplarında lumbar vertebra, kalça ve Ward üçgeninde 6. ay sonunda görülen yüzdelik değişimler ve istatistiksel analiz sonuçları.

	KONTROL (n=16)			LHRHa (n=7)			ORŞİOEKTOMİ (n=9)			p* değeri
	Bazal	6.ay	% Değ.	Bazal	6.ay	% Değ.	Bazal	6.ay	% Değ.	
L1-L4	0.96 ±0.18	0.95 ±0.19	0.14 ±1.36	0.97 ±0.15	0.94 ±0.16	-3.57 ±2.38	0.93 ±0.12	0.89 ±0.13	-4.22 ±2.84	p>0.001
Kalça	0.91 ±0.15	0.90 ±0.14	-0.81 ±1.45	0.87 ±0.09	0.85 ±0.10	-0.06 ±1.24	0.85 ±0.16	0.82 ±0.16	-3.38 ±1.94	p=0.01
Ward	0.61 ±0.15	0.60 ±0.15	-1.40 ±3.21	0.56 ±0.10	0.53 ±0.10	-5.63 ±2.57	0.62 ±0.18	0.56 ±0.18	-7.40 ±4.67	p=0.002

* Kruskal-Wallis yöntemi ile üç grup arasındaki yüzdelik değişim

İLERİ EVRE PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA ANDROJEN DEPRİVASYON TEDAVİSİNİN KEMİK MİNERAL DANSİTESİNE ETKİSİ

nunda üç grup arasındaki yüzdelik değişimlerin farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Orşiektomi grubunda, her üç bölgedeki KMD değerlerindeki yüzdelik azalma oranları LHRHa grubuna oranla daha fazla olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kontrol grubundaki yüzdelik değişimler, LHRHa ve orşiektomi grupları ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 2'de 6. ay sonunda kontrol, LHRHa ve orşiektomi gruplarında serum kalsiyum, fosfor, parathormon ve kalsitonin değerlerinde görülen yüzdelik değişimler verilmiştir. Serum kalsiyum, parathormon ve kalsitonin değerlerinde 6. ay sonunda üç grup arasındaki yüzdelik değişimlerin farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Fakat, orşiektomi ve LHRHa gruplarında fosfor oranlarındaki değişim, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, fosfor oranlarının bu iki grupta anlamlı derecede arttığı görülmüştür.

Tablo 2. Kontrol, LHRHa ve orşiektomi gruplarında serum kalsiyum, fosfor, parathormon ve kalsitonin değerlerinde 6. ay sonunda görülen yüzdelik değişimler ve istatistiksel analiz sonuçları.

	Kontrol (%±SD)	LHRHa (%±SD)	Orşiektomi (%±SD)	p* değeri
Kalsiyum	-2.78±1.01	2.02±0.67	-1.30±2.04	p=0.055
Fosfor	-2.24±5.41	16.64±4.24	19.87±6.36	p=0.010
Parathormon	26.70±43.42	14.11±69.25	20.98±114.28	p=0.442
Kalsitonin	7.49±41.97	4.88±27.94	8.32±34.41	p=0.192

* Kruskal-Wallis yöntemi ile üç grup arasındaki yüzdelik değişim

TARTIŞMA

Androjen deprivasyon tedavisi sonucu ortaya çıkan KMD kaybı önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bütün androjen deprivasyon tedavi yöntemlerinde, tedavi stratejisi ne olursa olsun, serum ve doku testosteron düzeyi azaldığından KMD'de de azalma görülür. Androjen deprivasyon tedavisinin, osteoporotik fraktür riski üzerine etkisi hakkında az sayıda data mevcuttur. Townsend ve ark., ortalama 22 aylık androjen deprivasyon tedavisi sonrası 224 ileri evre prostat kanserli hastada osteoporotik fraktür insidansını %5 olarak rapor etmişlerdir (6). Daniell ise ortalama 7 yıllık androjen deprivasyon tedavisi sonrası fraktür insidansını %28 olarak gözlemlemiştir (13). İleri evre prostat kanserli hastalarda osteoporotik fraktür riski, patolojik fraktür riskinden daha fazladır (6).

Kadınlarda osteoporozun en sık nedeni yaşa bağlı olarak oluşan esansiyel osteoporozdur. Erkeklerde de 30 yaşından sonra her dekatta %7-12 oranında gradüel olarak KMD kaybı olur (14). Erkeklerde maksimum kemik kütlelerinin daha fazla olması ve daha kısa yaşam beklentisi nedeniyle esansiyel osteoporoz nadiren görülür (15). Erkeklerin %50'sinden fazlasında osteoporoz, sekonder nedenlere bağlıdır (8). Önemli sekonder nedenler hipogonadizm, endojen veya ekzojen glukokortikoid fazlalığı, alkolizm, tiroid ve paratiroid hastalıkları, osteomalazi ve neoplazmlardır. Kelepouris ve ark., minimal travmatik fraktür ile hastaneye başvuran erkeklerin %64'ünde bu sekonder nedenlerden en az birinin bu-

lunduğunu rapor etmişlerdir (15). Sigara ve alkol kullanımı erkeklerde osteoporoz için bağımsız risk faktörlerini oluştururken, obezite koruyucu bir faktördür (16).

LHRH agonistlerinin prostat kanseri dışında diğer hastalıklarda kullanımının KMD'ni düşürdüğü bilinmektedir. Bu durum ilk defa endometriyozis nedeniyle LHRH agonistleri ile tedavi edilen genç kadınlarda tespit edilmiştir. Bu hastalarda serum östrojen seviyesinin post-menopozal seviyelere düşmesi ile beraber ilk 6 ayda KMD'de belirgin azalma (ortalama %4.6) görülmüştür (17). Bu nedenle kadınlarda LHRHa kullanımı 6 ay ile sınırlanmıştır. Aynı durum BPH nedeniyle LHRH agonistleri ile tedavi edilen erkeklerde de rapor edilmiştir (18).

Daniell, retrospektif olarak yaptığı çalışmada evre A dışındaki prostat kanserli hastalarda orşiektomi yapılan ve yapılmayanlarda osteoporozla bağlı fraktürleri karşılaştırmıştır (13). Yedi yıllık izlem sonunda ilk fraktürlerin kümülatif insidansı orşiektomi

mi yapılan hastalarda %28, orşiektomi yapılmayan hastalarda ise %1 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Dokuz yıllık izlem sırasında orşiektomi yapılan hastaların %48'inde en az bir kez osteoporotik fraktür rapor edilmiştir. Altmış aydan fazla yaşayan, orşiektomi yapılmış 17 hastanın KMD'leri, 23 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve kastre hastaların ortalama KMD'leri %17 daha az bulunmuştur ($KMD<0.70$ gr/cm²) (13). Benzer bir çalışmada Townsend ve ark., LHRH agonist tedavisi alan 224 prostat kanserli hastayı retrospektif olarak taramışlardır (6). Bu hastalarda total fraktür insidansı %9 olarak rapor edilmiş; travmatik, patolojik ve ilk 12 ayda olan fraktürler elimine edildiğinde osteoporozla bağlı fraktür insidansı %5 olarak bildirilmiştir. Berruti ve ark., kemik metastazı olmayan 35 ileri evre prostat kanserli hastada, 1 yıllık LHRH agonisti (leuprolide) tedavisi sonrası lomber vertebra kemik mineral dansitesindeki azalmayı 8 hastada (%22.8) %2 ile %5 arasında; 8 hastada (%22.8) %5 ile %10 arasında; 3 hastada ise (%8.6) %10'dan fazla olarak rapor etmişlerdir (19). Mittan ve ark. ise 12 aylık LHRH agonist tedavisi sonrası kalça ve distal radius kemik mineral dansitelerinde sırasıyla %3.3'lük ve %5.3'lük bir azalma bildirmişler ve idrar kemik rezorpsiyon göstergesi olan N-telopeptide konsantrasyonunda belirgin bir artış saptamışlardır (20).

Daniell ve ark., ADT alan kemik metastazı olmayan 26 ileri evre prostat kanserli hastada kemik dansite kaybı hızını araştırmışlardır (13). On hastanın orşiektomi sonrası, 16 hastanın ise

medikal kastrasyon sonrası femoral boyun KMD'leri altı ayda bir ölçülmüştür (izlem süresi 6-42 ay). Ayrıca ADT'ne 3-8 yıl önce başlanmış 16 hastanın KMD'leri 12 aylık aralarla değerlendirilmiştir. Aynı yaş grubundan 12 sağlıklı erkek kontrol grubu olarak alınmıştır. Sonuç olarak cerrahi veya medikal kastrasyon yapılan hastalarda 1. ve 2. yıllarda ortalama KMD kaybı %4 oranında, 4. yıldan sonra ise yıl başına %2'lik bir kayıp oranı bulunmuştur. Bu oran, oofektomi veya menapoz sonrası kadınlarda görülen KMD kaybına yakındır (21,22). Fakat aynı yaş grubundaki erkeklerde yıllık ortalama kayıp olan %0.5'ten çok daha fazladır (23).

Bizim çalışmamızda, 6 aylık androjen deprivasyon tedavisi sonucu lomber vertebra KMD'de LHRHa grubunda %3.57, orşiektomi grubunda %4.22; kalça bölgesi KMD'de LHRHa grubunda %3.06, orşiektomi grubunda %3.38; Ward üçgeni KMD'de LHRHa grubunda %5.63, orşiektomi grubunda %7.40'lık bir kayıp bulunmuştur. Orşiektomi grubunda, lomber vertebra, kalça ve Ward bölgelerindeki KMD değerlerindeki yüzdelik azalma oranları LHRHa grubuna oranla daha fazla olmasına rağmen, her üç bölge için de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Daniell ve ark., cerrahi ve medikal kastrasyon yapılan hasta grupları arasında KMD kaybı yönünden anlamlı bir fark gözlemişlerdir (13). Fakat hasta grupları homojen olmadığı ve tedavi süreleri farklılıklar gösterdiği için bu farkı istatistiksel olarak ortaya koyamamışlardır.

Çalışmamızda da orşiektomi ve LHRHa gruplarında serum fosfor düzeylerinde anlamlı derecede artış görülürken serum kalsiyum, parathormon ve kalsitonin düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmamıştır. Serum fosfor düzeyinde görülen bu artış kemik rezorpsiyonundaki artışın göstergesi olarak yorumlanabilir. Serum parathormon seviyesinde tedavi süresince bir değişiklik olmamıştır. Dolayısıyla kemik yıkımındaki artış sekonder hiperparatiroidizme bağlı değildir. Goldray ve ark., BPH nedeniyle LHRH agonist tedavisi alan hastaların lomber vertebra KMD'lerinde 6 ay tedavi sonunda ortalama %3'lük bir azalma rapor etmişlerdir. Ayrıca serum kalsiyum, parathormon ve ALP düzeyleri değişmezken serum fosfor seviyesinde belirgin olarak artış bildirmişlerdir (19).

Sonuç olarak; prostat kanserinin tedavisinde sıklıkla kullanılan ADT çeşitlerinde hastanın yaşam süreleri artarken tedaviye bağlı gelişebilecek osteoporoz gibi ciddi morbiditelerin akılda tutulması gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

- Haese A, Graefen M, Noldus J, Hammerer P, et al: Prostatic volume and ratio of free-to-total prostate specific antigen in patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997; 158:2188-92.
- Lein M, Koenig F, Jung K, McGovern FJ, et al: The percentage of free prostate specific antigen is an age-independent tumour marker for prostate cancer: establishment of reference ranges in a large population of healthy men. *Br J Urol* 1998; 82:231-6.
- Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J: Diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer. *Br J Urol* 1997; 80:969-70.
- Farkas A, Schneider D, Perrotti M, Cummings KB, et al: National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973-1994: evidence for the effectiveness of PSA screening. *Urology* 1998; 52:444-9.
- Seeman E: Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am J Med* 1993; suppl. 95: 22-28.
- Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, et al: Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate cancer. *Cancer* 1997;79: 545-50.
- Hatano T, Oishi Y, Furuta A, et al: Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86:449-52.
- Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al: Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group. *Q J Med* 1998; 91:71-92.
- Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, et al: How many women have osteoporosis?. *J Bone Miner Res* 1992; 7:1005-1010.
- Seeman E: Osteoporosis in men. *Osteoporosis Int* 1999;2 (suppl 9):97-110.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-882.
- Schurch MA, Rizzoli R, Mermillod B, et al: A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1935-1942.
- Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al: Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 181-6.
- Jackson JA and Kleerekoper M: Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology and prevention. *Medicine* 1990; 69:137-52.
- Kelepouris N, Harper KD, Cannon FM, et al: Severe osteoporosis in men. *Ann Int Med* 1995; 123:452-6.
- Seeman E, Melton LJ, O'Fallon WM, et al: Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75:977-82.
- Johansen JS, Rus BJ, Hassager C, et al: The effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist analog (nafarelin) on bone metabolism. *J Clin Endocr Metab* 1988; 67:701-6.
- Beruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, et al: Changes in bone mineral density and fat content as measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002; 167:2361-7.
- Goldray D, Weisman Y, Jaccard N, et al: Decreased bone density in elderly men treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist decapeptyl (D-trp<i>i</i>-GnRH). *J Clin Endocr Metab* 1993; 76:288-90.
- Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, et al: Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3656-61.
- Luisetto G, Bottega F, Zangari M, et al: Effects of three therapeutic regimens on post-menopausal bone loss in oophorectomized women. *Cur Ther Res* 1996; 37:839-43.
- Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS: Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 1982; 97:699-705.
- Mazess RB, Barden HS, Drinka PJ, et al: Influence of age and body weight on spine and femur bone mineral density in U.S. white men. *J Bone Miner Res* 1990; 5:645-52.