

Тестостерон и рак предстательной железы: правда и вымысел о простатической безопасности андрогенотерапии

¹С.Ю.Калинченко, ²И.А.Тюзииков, ³Ю.А.Тишова, ³Е.А.Греков

¹Кафедра эндокринологии ФПКМР ГБОУ ВПО РУДН, Москва;

²Медицинский Центр диагностики и профилактики-Плюс, Ярославль;

³ФГБУ НИИ урологии Минздрава РФ, Москва

История вопроса

В истории открытия и нашего понимания физиологической роли тестостерона как основного мужского полового гормона можно условно выделить несколько периодов.

Эмпирический охватывает практически всю историю человечества, которое с момента своего зарождения искало «эликсир молодости», вплоть до открытия и синтеза тестостерона в 1930-х годах. В 1849 г. Bertold, впервые показав, что последствия кастрации у петуха исчезают после реимплантации ему яичек, заложил основы научной эндокринологии. В 1889 г. свои сенсационные опыты с экстрактом семенников быка провел всемирно известный профессор Броун-Секар. В 1905 г. E.Starling ввел в науку термин «гормон». В 1911 г. Pezard представил первые объективные доказательства существования биологических активных веществ – так называемого ре-ювенильного фактора – в экстрактах свиных яичек (H.Burrows, 1949). Два десятилетия спустя Butenandt очистил первый андроген – андростерон из матки женщины, а в 1935 г. Дэвид и соавт. изолировали более активный, чем андростерон, андрогенный компонент из свежей ткани яичек, который они и назвали тестостероном (H.Burrows, 1949).

Революционным прорывом в мировой науке стало установление структуры и осуществление синтеза тестостерона Дэвидом, Лакуером и Ружичкой в 1935 г. С 1937 г. началось первое клиническое использование тестостерона пропionato в качестве депо-препарата, а в 1968 г. Бруховски и Вилсон обнаружили периферическое превращение тестостерона в 5- α -дигидротестостерон, для которого в этом же году Андерсон и Лэй описали специфические рецепторы в простате [7]. Первые исследования, показавшие положительное влияние тестостерона на состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин и впоследствии доказанные в исследованиях других авторов, были проведены в СССР С.И.Карчикяном (1930 г.) и Т.Т.Глухеньким (1946 г.) [1, 2, 15]. Перед тестостероном открылось весьма перспективное будущее. Однако с 1940-х годов и по сей день тестостерон является заложником научных мифов и камнем преткновения для урологов, онкологов и эндокринологов благодаря работам С.Huggins и соавт. (1941 г.), которые у одного пациента из трех больных раком предстательной железы (РПЖ) на фоне введения препаратов тестостерона обнаружили повышение уровня кислот фосфатазы крови – суррогатного маркера РПЖ [23]. На основании данного исследования был сделан вывод о том, что «...тестостерон – пища для голодной опухоли», который стал тормозом развития учения о тестостероне [23]. При этом С.Huggins в 1966 г. был удостоен Нобелевской премии в области медицины за установление механизмов развития и прогрессирования рака простаты.

«Враг правды, чаще всего, не ложь... а миф», – сказал однажды Д.Кеннеди (1966 г.). В среду таких мифов сразу попал и тестостерон, при одном упоминании кото-

рого урологи в ужасе отмахиваются руками, а онкологи готовы оторвать голову каждому, кто хоть случайно поставит рядом слова «РПЖ» и «тестостерон». «...Тестостерон – пища для голодной опухоли», – однако сегодня хорошо известно, что как аденома, так и рак простаты возникают на фоне возрастного дефицита тестостерона, т.е. в отсутствие «пищи для опухоли», а когда «пищи» много, т.е. тестостерона, – в 20–30 лет, ни аденомы, ни РПЖ нет [3, 4, 17, 38, 49, 59]! Возникает закономерный вопрос: если тестостерон так плох для простаты, то почему сегодня никто не может это положение однозначно доказать?

Мифу о том, что тестостерон сам по себе вызывает развитие и прогрессирование рака простаты, исполнилось уже 70 лет.

«65-летний миф должен быть развеян, если мы хотим продвинуться дальше в лечении мужчины, в том числе и лечении рака предстательной железы», – так писал в 2006 г. выдающийся оперирующий онкоуролог современности А.Morgentaler, который сегодня имеет самый большой в мире опыт лечения тестостероном мужчин не только после терапии или хирургического лечения рака простаты, но и на фоне нелеченого рака простаты. Результаты его работ опубликованы и доступны всем желающим на соответствующих англоязычных медицинских сайтах.

Сегодня в связи с накоплением новых научных данных мы переживаем период переосмысления роли тестостерона в патогенезе заболеваний у мужчин, в том числе и РПЖ [2, 23, 34, 37, 38, 45]. Патологическая взаимосвязь «тестостерон – рак простаты» представляется сложной, но не такой однозначно негативной, как ранее [3, 4, 17, 38, 49, 59].

Так, в своей работе J.Massengil и соавт. (2003 г.) показали, что при снижении тестостерона возрастает вероятность экстракапсулярной инвазии опухоли [38].

Частота положительных биопсийных находок рака простаты выше среди мужчин с более низким уровнем тестостерона, чем у мужчин с нормальным уровнем, что, скорее всего, обусловлено повышенной экспрессией протоонкогена c-Met в мембранах простатических клеток [3, 4].

На сегодняшний день проведен мощный метаанализ 12 исследований (3886 мужчин с РПЖ и 6438 группы контроля), который показал, что нет ассоциации между риском рака простаты и уровнем в крови разных форм тестостерона или эстрогенов [49].

В 2003 г. А.Morgentaler и соавт. опубликовали работу «Лечение тестостероном гипогонадных мужчин с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени». Они показали, что рак простаты развивается у 25,8% пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой градации на протяжении трех лет. В исследование было включено 75 мужчин, средний возраст 59,6 года, всем выполнялась биопсия простаты до терапии. Всех лечили тестостероном на протяжении одного года. Не диагностиро-

вано изменения простатоспецифического антигена (ПСА) ни в одном случае. РПЖ диагностирован лишь у одного больного с ПИН высокой степени. Сделано заключение, что терапия тестостероном безопасна даже у больных высокой группы риска. В целом частота выявления рака простаты при лечении тестостероном не превышает 1%, что вполне сопоставимо с его выявлением в общей популяции мужчин.

Недавно опубликована новая сенсационная с точки зрения современных взглядов на патогенез и лечение рака простаты работа A.Morgentaler и соавт. (2011 г.) «Терапия тестостероном мужчин с нелеченым раком предстательной железы», в которой на 13 симптоматических больных с андрогенным дефицитом и нелеченым раком простаты показана безопасность андрогенотерапии в течение 2,5 лет. Средний возраст мужчин был 58,8 года. По шкале Глиссона у 12 больных имелось 6 баллов, у одного больного – 7. Значимого увеличения уровня ПСА крови в ходе лечения не выявлено. Объем простаты также не изменился. При этом в 54% повторных прицельных биопсий предстательной железы клетки рака не выявлялись.

У нас нет опыта лечения пациентов с установленным РПЖ андрогенами, поскольку на сегодняшний день данное заболевание – противопоказание для андрогенотерапии. Но у нас есть более чем 5-летний опыт наблюдения пациентов с РПЖ в анамнезе, получающих андрогенотерапию: 10 пациентов после радикальной простатэктомии и 5 после брахитерапии. У всех пациентов на фоне андрогенотерапии отсутствует повышение ПСА. Более того, именно комбинированная терапия с включением андрогенов у всех пациентов позволила ликвидировать эректильную дисфункцию, возникшую как осложнение операции или брахитерапии (у ряда пациентов половая функция нормализована только андрогенами, другие получают ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, 2 пациента – MUSE – внутриуретральные инстилляции простагландина E). Назначение андрогенов привело также к нормализации липидного и углеводного обмена у наших пациентов. Мы считаем, что только это обстоятельство позволило достичь у большинства из них удовлетворительного и хорошего качества жизни, что является сегодня целью терапии любого заболевания.

Системные факторы патогенеза РПЖ как путь к его патогенетическому пониманию

В условиях прогрессивного роста частоты в популяции мужчин метаболического синдрома (МС) большинство современных исследований выявили достоверные положительные корреляции между компонентами МС, с одной стороны, и РПЖ – с другой [17, 48, 52, 57]. Ожирение как ключевой компонент МС является доказанным фактором риска развития злокачественных новообразований не менее 12 локализаций, включая рак почек и предстательной железы [11, 12, 14].

Большинство современных работ свидетельствует о негативной роли МС в канцерогенезе РПЖ. Проведенный в Финляндии мультивариационный анализ (1880 пациентов) показал, что у мужчин, имевших компоненты МС, риск РПЖ был повышен вдвое [32]. В другом моновариационном анализе показаны положительные связи между РПЖ и гипергликемией, низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенной окружностью талии и высоким уровнем систолического и диастолического артериального давления (АД) [11, 12].

R.Martin (2009 г.) показал, что каждое 12-миллиметровое увеличение диастолического АД независимо повышало риск РПЖ на 8% [37].

Данные Helsinki Heart Study показали, что пациенты с повышенным индексом массы тела – ИМТ>28 и систолическим АД>150 мм рт. ст. имели риск развития рака простаты в 2 раза выше, а в сочетании с низким уров-

нем ЛПВП<1,05 ммоль/л – в 3 раза выше, чем мужчины без этих нарушений [62].

В большом исследовании когорты из 950 тыс. норвежцев показано, что тучные мужчины в возрасте 50–59 лет имели риск развития РПЖ на 50% выше по сравнению с худыми пациентами [14, 31]. Существенные положительные корреляции между ИМТ и РПЖ выявил также метаанализ из 56 исследований (68 753 больных), по результатам которого риск ракового поражения железы увеличивается на 5% при увеличении ИМТ на каждые 5 кг/м² [15, 31].

Некоторые исследования свидетельствуют, что компоненты МС могут также приводить к более агрессивному РПЖ. Так, каждое увеличение ИМТ на 5 пунктов достоверно увеличивало риск местнораспространенного РПЖ, а между уровнем триглицеридов крови и частотой рака простаты выявлена обратная корреляция [24, 36, 58, 62, 63].

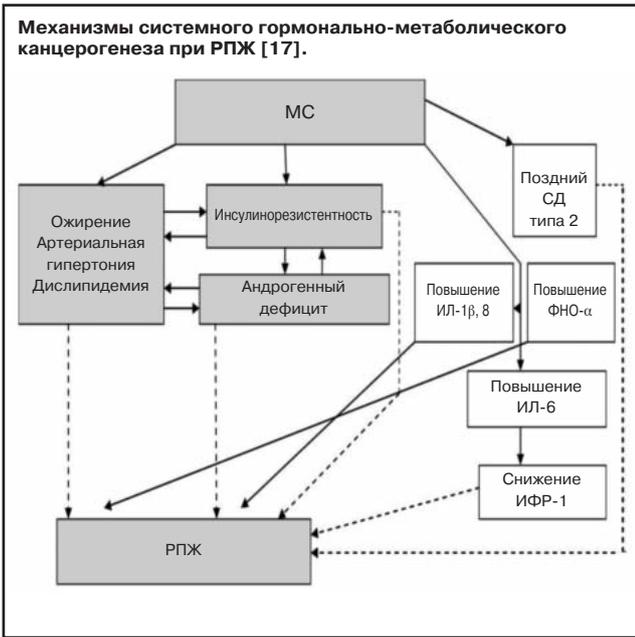
Недавнее ретроспективное изучение показало, что у мужчин с ИМТ>35 в 2–3 раза увеличивается риск выявления более агрессивной гистологической формы РПЖ после радикальной простатэктомии (сумма по шкале Глиссона более 7, положительные результаты хирургического края, экстрапростатическая инвазия в семенные пузырьки), чем у мужчин с ИМТ<25 [27]. Частота биохимических рецидивов рака также была выше при избытке массы тела у кавказцев и афро-американцев [27]. J.Hammarsten и V.Nögstedt (2004, 2005 гг.) показали, что стадия и гистологический вариант рака простаты непосредственно связаны с ИМТ, уровнем триглицеридов и инсулина крови после пищевой нагрузки, а также косвенно с уровнем ЛПВП [18, 19]. При этом достоверно более высокие плазменные уровни инсулина были отмечены у тех, кто умер от рака простаты по сравнению с теми, кто его пережил, а смертность от РПЖ была достоверно связана с количеством компонентов МС [18–20].

С другой стороны, есть противоположное мнение, что некоторые компоненты МС могут фактически уменьшать риск РПЖ. Так, A.Tande и соавт. (2006 г.) наблюдали за 6429 мужчинами в исследовании ARIC и пришли к выводу, что МС с сахарным диабетом (СД) типа 2 или без него был достоверно связан с уменьшенным риском рака простаты [57].

J.Kasper и соавт. (2009 г.) показали в ходе мультивариационного анализа, что СД типа 2 был связан с 17-процентным уменьшенным риском общего количества случаев РПЖ, 28-процентным уменьшенным риском ограниченного РПЖ, 31-процентным уменьшенным риском РПЖ высокой градации и 24-процентным уменьшенным риском РПЖ низкой градации [29]. Дальнейший анализ показал, что пациенты с избытком массы тела (ИМТ>25) и СД типа 2 имели риск РПЖ на 19% меньше, чем мужчины с избыточной массой тела, но без СД типа 2 [29].

Мультивариационный анализ 72 670 мужчин из исследования CPSII NC показал, что после 4 лет течения СД типа 2 имелось уменьшение на 37% риска развития рака простаты [50]. Кроме того, диабет уменьшал частоту как неагрессивного рака железы (I–II стадии, менее 8 баллов по шкале Глиссона), так и агрессивного (III и IV стадии, более 8 баллов по шкале Глиссона) [50]. Таким образом, роль нарушений углеводного обмена в индукции и прогрессировании РПЖ требует дальнейших исследований.

Состояние хронического воспаления, связанное с МС, может вносить свой вклад в увеличение риска рака простаты, так как при МС повышены уровни цитокинов (интерлейкина – ИЛ-1 β , 6, фактора некроза опухоли α – ФНО- α , С-реактивного белка и ИЛ-8) [30, 39, 40]. Уровни ФНО- α , ИЛ-6, 8 и 1 β связаны с увеличенным риском РПЖ и его метастатической стадией [5, 30, 33, 34, 39, 44]. ИЛ-1 β и ФНО- α показали способность стимулировать выработку ИЛ-8 в андрогензависимом и



андрогеннезависимом цикле культуры клеток рака простаты, которые *in vivo* показали способность поглощать ФНО-α [30, 44]. Показана способность ФНО-α уменьшать экспрессию андрогеновых рецепторов и чувствительность к 5-α-дигидротестостерону в LNCaP-клетках, что может вносить вклад в развитие андрогеннечувствительности в клетках рака простаты [44]. Кроме того, описанные цитокины способны стимулировать ядерный фактор κВ (NF-κВ), и это, вероятно, может играть роль связующего пути метаболизма между высокими уровнями цитокинов и РПЖ [45, 65]. Обратные корреляции между активностью NF-κВ и чувствительностью андрогеновых рецепторов в моделях рака предполагают для NF-κВ роль в андрогеннезависимой прогрессии РПЖ [35, 56, 65].

Тестостерон и РПЖ: от трагедии через парадоксы к революции

Мы разделяем точку зрения большинства современных исследователей и клиницистов, что андрогенный дефицит является фактором риска развития и прогрессирования как МС, так и РПЖ [1, 2, 8–10, 22, 36, 42, 43, 48, 53, 55, 61].

Кроме того, андрогенный дефицит у мужчин сегодня должен рассматриваться как новый патогенетически важный компонент МС [17, 28].

Об этом свидетельствуют результаты наиболее крупного на сегодняшний день двойного слепого плацебо-контролируемого исследования роли коррекции гипогонадизма в лечении мужчин с МС (С.Ю.Калинченко и соавт., Moscow study, 2008), проведенного на 184 больных. В ходе исследования достоверно доказано, что у мужчин с МС и гипогонадизмом необходима коррекция гипогонадизма препаратами тестостерона, поскольку такая терапия оказывает положительный эффект в отношении всех компонентов МС (масса тела, окружность талии, уровень в крови глюкозы, инсулина, ЛПВП, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов) [28]. Определение уровня общего тестостерона рекомендуется производить всем мужчинам с МС [28]. В нашем исследовании Moscow study пациенты длительно получали андрогены, но существенного повышения уровня общего ПСА и увеличения объема предстательной железы не наблюдалось [28].

Известно, что низкий уровень тестостерона в крови нарушает гормональный баланс в простате, который ведет к пролиферации железистого эпителия за счет активации 5-α-редуктазного механизма, роль которого

в патогенезе РПЖ активно обсуждается [13, 22, 41, 46, 55, 60, 64]. Существует критический ангионогенез для выживания опухоли, при исследовании которого выяснилось, что андрогены регулируют уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-F) в моделях РПЖ [55]. G.Schatzl и соавт. (2003 г.) показали, что плотность микрососудистого русла обратно пропорционально связана с уровнем тестостерона сыворотки у мужчин с недавно диагностированным РПЖ [52].

Повышенная 5-α-редуктазная активность была выявлена у пациентов с СД типа 2 и ожирением, которая посредством усиления простатической стимуляции может индуцировать развитие рака простаты [46, 60, 64].

Активация 5-α-редуктазного механизма может идти двумя путями:

- негеномным (традиционным андрогензависимым);
- геномным (андрогеннезависимым – вследствие мутаций андрогеновых рецепторов) [13, 41].

Высокая частота выявления мутаций андрогеновых рецепторов в биопсийных материалах РПЖ позволяет высказать, что одной только 5-α-редуктазной активности недостаточно для запуска любого пути развития РПЖ. В современной литературе есть данные, что мужчины с коротким типом андрогенового рецептора (небольшое число CAG-повторов на N-терминали рецептора) более предрасположены к раку простаты, чем мужчины с нормальным или длинным его вариантом [13, 21]. Поэтому управление над РПЖ возможно с помощью выявления полиморфизма гена андрогеновых рецепторов, что позволит прогнозировать риск РПЖ в любом возрасте. Другой перспективный путь борьбы с РПЖ, по нашему мнению, может лежать на пути создания таргетных препаратов для модуляции эффектов андрогеновых рецепторов.

Низкий уровень тестостерона, который часто наблюдается при МС, патогенетически связан с более агрессивным РПЖ [47]. В ретроспективном анализе мужчины с низким уровнем тестостерона плазмы (<3 нг/мл) имели более высокий риск РПЖ высокой градации по Глиссону [47]. Низкий уровень тестостерона был достоверно связан с более высоким ПСА и положительными краями при радикальной позадилоной простатэктомии [25, 59].

Низкий уровень тестостерона крови патогенетически связан с гиперинсулинемией/инсулинорезистентностью как через объем мышечной ткани, так и специфические трансмиссеры, среди которых наиболее изучен инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) [48, 61]. Как известно, инсулин имеет выраженный промиотический и антиапоптотический эффекты, и повышенный уровень инсулина стимулирует рост предстательной железы [6, 8–10, 51].

Увеличивающееся число компонентов МС обратно пропорционально уровню ИФР-1 в сыворотке крови, также как и отношению ИФР-1/белок ИФР-3, а последний является маркером биодоступности ИФР-1 [8, 9]. Окружность талии, систолическое АД и уровень триглицеридов крови обратно пропорционально коррелируют с отношением ИФР-1/белок ИФР-3, а также с уровнем ЛПВП крови [53]. Уровень ИФР-1 обратно пропорционально коррелирует с риском развития СД типа 2, уровнями гликированного гемоглобина HbA1c и C-реактивного белка, а также с артериальной гипертензией [10, 16]. Есть также данные о существенных прямых отношениях между уровнями ИФР-1 и увеличением общего количества рисков как низко-, так и высокодифференцированного РПЖ [8, 49]. На эксперименте ИФР-1 показал свою способность приводить к быстрому увеличению клеток простаты и блокированию их апоптоза [49, 54]. Таким образом, между компонентами МС и андрогенным дефицитом, с одной стороны, и РПЖ – с другой, существуют тесные патофизиологические связи, уточненные в последние годы (см. рисунок).

Тестостерон и простатическая безопасность андрогенотерапии

Несмотря на огромное количество современных работ, показывающих безопасность тестостерона для предстательной железы и негативное влияние его дефицита на метаболизм железы, рак простаты является сегодня противопоказанием к назначению препаратов тестостерона мужчинам. Традиционно перед назначением препаратов тестостерона уролог обязан провести определение уровня общего ПСА в крови и выполнить пальцевое ректальное исследование простаты [26]. При нахождении ПСА в пределах до 4 нг/мл и нормальных характеристиках предстательной железы не существует сдерживающих противопоказаний к терапии андрогенами [26].

Но как бы там ни было, «...клиницисты сегодня уже проводят андрогенотерапию при нелеченом и еще не диагностированном раке простаты, поскольку результаты биопсии выявляют рак простаты у 15% больных с ПСА ≤ 4 нг/мл и менее» (А. Morgentaler и соавт., 2011). Это связано, по нашему мнению, с определенным методологическим кризисом диагностической и прогностической роли ПСА как маркера РПЖ, который мы сегодня переживаем.

Заключение

Проведенные к настоящему времени исследования продемонстрировали неоднозначные взаимоотношения между тестостероном и РПЖ. Но сегодня уже ясно, что не тестостерон является «пищей для голодной опухоли предстательной железы», а его дефицит. Мы испытываем определенный информационно-методологический кризис, связанный с накоплением критического объема научных данных, которые, по сути, опровергают до этого незыблемые догмы и постулаты урологии и онкологии о роли тестостерона в патогенезе РПЖ, что требует революционных изменений наших представлений о механизмах его развития и, самое главное, решения кардинальных вопросов: как, когда и чем лечить?

По нашему мнению, патогенетическое решение проблемы управления РПЖ может быть достигнуто только при определенных условиях, среди которых можно выделить:

- дальнейшее продолжение исследований по РПЖ только в рамках междисциплинарного подхода;
- пересмотр роли ПСА как маркера РПЖ (ПСА – простатоспецифический, а не раковоспецифический антиген);
- оптимизацию диагностической и прогностической роли ПСА путем установления его референтов в группах больных в зависимости от особенностей их гормонально-метаболического статуса, или эра ПСА закончится;
- поиск новых метаболических маркеров РПЖ, которые бы учитывали влияние на их референтные уровни системных факторов патогенеза РПЖ, уже известных современной науке (МС, ожирение, инсулинорезистентность, СД типа 2, андрогенный дефицит и т.д.);
- изучение особенностей морфологии опухолей предстательной железы с учетом особенностей гормонально-метаболического статуса пациентов;
- усовершенствование гистохимических методов диагностики РПЖ.

Как писал В.М. Дильман (1983 г.), «...одним из эффективных средств профилактики рака может быть поддержание гормонов в организме человека на уровне 20–25-летнего возраста...» [2]. Поэтому прогресс в области ранней диагностики и терапии РПЖ лежит в преодолении мифов и страхов перед андрогенами, а сделать это возможно только в аспекте междисциплинарного подхода к данной проблеме, требующей в силу

своей высокой медико-социальной значимости несомненного продолжения дальнейших углубленных исследований.

Литература

1. *Гормонотерапия*. Под ред. Х.Шамбаха, Г.Кнатте, В.Карола. Пер. с нем. М.: Медицина, 1988.
2. Дильман В.М. *Эндокринологическая онкология*. М.: Медицина, 1983.
3. Коган М.И., Савзиханов Р.Т. Влияние андрогензаместительной терапии на симптомы нижних мочевых путей. *Материалы Международного конгресса по андрологии*. Сочи, Дагомыс, 2009; с. 133–4.
4. Переверзев А.С., Сергиенко Н.Ф., Илюхин Ю.А. *Заболевания предстательной железы*. Харьков, 2005.
5. Adler HL, McCurdy MA, Kattan MW et al. Elevated levels of circulating interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in patients with metastatic prostatic carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 182–7.
6. Albanes D, Weinstein SJ, Wright ME et al. Serum insulin, glucose, indices of insulin resistance, and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1272–9.
7. Bruchovsky N, Wilson JD. The conversion of testosterone to 5-alpha-androstan-17-beta-ol-3-one by rat prostate in vivo and in vitro. *J Biol Chem* 1968; 243 (8): 2012–21.
8. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279: 563–6.
9. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 as predictors of advanced-stage prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1099–106.
10. Colao A, Di Somma C, Cascella T et al. Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 389–97.
11. Coman I, Cri-an N, Marian A et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with prostate cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 237–8.
12. De Santana IA, Moura GS, Vieira NF, Cipolotti R. Metabolic syndrome in patients with prostate cancer. *Sao Paulo Med J* 2008; 126: 274–8.
13. Efstratiadis G, Tsiaousis G, Athyros VG et al. Total serum insulin-like growth factor-1 and C-reactive protein in metabolic syndrome with or without diabetes. *Angiology* 2006; 57: 303–11.
14. Engeland A, Tretli S, Borge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. *Br J Cancer* 2003; 89: 1237–42.
15. English KM, Steeds RP, Jones TH et al. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2000; 102 (16): 1906–11.
16. Garay-Sevilla ME, Nava LE, Malacara JM et al. Advanced glycosylation end products (AGEs), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 106–13.
17. Gorbachinsky I et al. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. *Rev Urol* 2010; 12 (4): 157–80.
18. Hammarsten J, Högstedt B. Clinical, haemodynamic, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with high-stage and high-grade clinical prostate cancer. *Blood Press* 2004; 13: 47–55.
19. Hammarsten J, Högstedt B. Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2887–95.
20. Han JH, Choi NY, Bang SH et al. Relationship between serum prostate-specific antigen levels and components of metabolic syndrome in healthy men. *Urology* 2008; 72: 749–54.
21. Hsieh CC, Thanos A, Mitropoulos D et al. Risk factors for prostate cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1999; 80: 699–703.
22. Hsing AW, Sakoda LC, Chua S. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 843–57.
23. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209–23.
24. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB et al. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2413–18.

25. Isom-Batz G, Bianco FJ, Kattan MW et al. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 1935–7.
26. ISSAM: Late-on set Hypogonadism Recommendations, 2008.
27. Jayachandran J, Bañez LL, Aronson WJ et al. Obesity as a predictor of adverse outcome across black and white race: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SE-ARCH) Database. *Cancer* 2009; 115: 5263–71.
28. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskbalaya GJ et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73 (5): 602–12.
29. Kasper JS, Liu Y, Giovannucci E. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 2009; 124: 1398–403.
30. Kooijman R, Himpe E, Potikanond S, Coppens A. Regulation of interleukin-8 expression in human prostate cancer cells by insulin-like growth factor-I and inflammatory cytokines. *Growth Horm IGF Res* 2007; 17: 383–91.
31. Kurabashi N, Iwasaki M, Sasazuki S et al. Association of body mass index and height with risk of prostate cancer among middle-aged Japanese men. *Br J Cancer* 2006; 94: 740–2.
32. Laukkanen JA, Laukkanen JA, Niskanen L et al. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1646–50.
33. Lee LF, Louie MC, Desai SJ et al. Interleukin-8 confers androgen-independent growth and migration of LNCaP: differential effects of tyrosine kinases Src and FAK. *Oncogene* 2004; 23: 2197–205.
34. Lebrer S, Diamond EJ, Mamkin B et al. Serum interleukin-8 is elevated in men with prostate cancer and bone metastases. *Technol. Cancer Treat Res* 2004; 3: 411.
35. Lessard L, Karakiewicz PI, Bellon-Gagnon P et al. Nuclear localization of nuclear factor-kappaB p65 in primary prostate tumors is highly predictive of pelvic lymph node metastases. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5741–5.
36. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 989–1003.
37. Martin RM, Vatten L, Gunnell D et al. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1181–92.
38. Massengil J et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169 (5): 1670–5.
39. Michalaki V, Syrigos K, Charles P, Waxman J. Serum levels of IL-6 and TNF-alpha correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 2312–16.
40. Mizokami A, Gotob A, Yamada H et al. Tumor necrosis factor-alpha represses androgen sensitivity in the LNCaP prostate cancer cell line. *J Urol* 2000; 164 (3 Pt 1): 800–5.
41. Moore SC, Leitzmann MF, Albanes D et al. Adipokine genes and prostate cancer risk. *Int J Cancer* 2009; 124: 869–76.
42. Morote J, Ramirez C, Gómez E et al. The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness. *BJU Int* 2009; 104: 486–9.
43. Nazem B, Saad A, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 427–48.
44. Okamoto M, Lee C, Oyasu R. Interleukin-6 as a paracrine and autocrine growth factor in human prostatic carcinoma cells in vitro. *Cancer Res* 1997; 57: 141–6.
45. Palayoor ST, Youmell MY, Calderwood SK et al. Constitutive activation of I kappa B kinase alpha and NF-kappa B in prostate cancer cells is inhibited by ibuprofen. *Oncogene* 1999; 18: 7389–94.
46. Pflug BR, Pecher SM, Brink AW et al. Increased fatty acid synthase expression and activity during progression of prostate cancer in the TRAMP model. *Prostate* 2003; 57: 245–54.
47. Platz EA, Leitzmann MF, Rifai N et al. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1262–9.
48. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346–53.
49. Roddam AW, Allen NE, Appleby P et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med* 2008; 149: 461–71.
50. Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM et al. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 147–52.
51. Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 1921–35.
52. Schatzl G, Madersbacher S, Haitel A et al. Associations of serum testosterone with microvessel density, androgen receptor density and androgen receptor gene polymorphism in prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 1312–5.
53. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK et al. IGF-I/IGFBP-3 ratio: a mechanistic insight into the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116: 507–12.
54. Stearns M, Tran J, Francis MK et al. Activated Ras enhances insulin-like growth factor I induction of vascular endothelial growth factor in prostate epithelial cells. *Cancer Res* 2005; 65: 2085–8.
55. Stewart RJ, Panigraphy D, Flynn E, Folkman J. Vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis are regulated by androgens in hormone responsive human prostate carcinoma: evidence for androgen dependent destabilization of vascular endothelial growth factor transcripts. *J Urol* 2001; 165: 688–93.
56. Sub J, Rabson AB. NF-kappaB activation in human prostate cancer: important mediator or epiphenomenon? *J Cell Biochem* 2004; 91: 100–17.
57. Tande AJ, Platz EA, Folsom AR. The metabolic syndrome is associated with reduced risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 1094–102.
58. Tavani A, Gallus S, Bertuzzi M et al. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer in Italy. *Eur Urol* 2005; 47: 313–7.
59. Teloken C, da Ros CT, Caraver F et al. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol* 2005; 174: 2178–80.
60. Tomlinson JW, Finney J, Hughes BA et al. Reduced glucocorticoid production rate, decreased 5alpha-reductase activity, and adipose tissue insulin sensitization after weight loss. *Diabetes* 2008; 57: 1536–43.
61. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009; 30: 23–32.
62. Tuohimaa P, Tenkanen L, Syväälä H et al. Interaction of factors related to the metabolic syndrome and vitamin D on risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 302–7.
63. Ulmer H, Borena W, Rapp K et al. Serum triglyceride concentrations and cancer risk in a large cohort study in Austria. *Br J Cancer* 2009; 101: 1202–6.
64. Vale S. Increased activity of the oncogenic fatty acid synthase and the impaired glucose uptake in the metabolic syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2151.
65. Vykhovanets EV, Shukla S, MacLennan GT et al. Molecular imaging of NF-kappaB in prostate tissue after systemic administration of IL-1 beta. *Prostate* 2008; 68: 34–41.