

## POVEZANOST DEBLJINE I KARCINOMA GUŠTERAČE

### CORRELATION BETWEEN OBESITY AND PANCREATIC CANCER

MAJA PIN, DAVOR ŠTIMAC\*

**Deskriptori:** Tumori gušterače – epidemiologija, etiologija; Debljina – epidemiologija, patofiziologija, prevencija; Indeks tjelesne mase; Masno tkivo – metabolizam; Adiponektin – metabolizam; Leptin – metabolizam; Rizični čimbenici

**Sažetak.** Karcinom gušterače agresivan je tumor s izrazito lošom prognozom, nedostatkom ranih dijagnostičkih simptoma i otpornošću na terapiju. Incidencija je približno jednaka stopi smrtnosti. Iako je posljednjih godina postignut određen napredak u definiranju morfoloških i ključnih genskih promjena, još je nejasno koji su čimbenici okidač njegova nastanka. Neki od čimbenika rizika jesu dob, spol i rasa, genetička podložnost, dijetetski čimbenici, povišena tjelesna temperatura, kronični pankreatitis, šećerna bolest te fizička neaktivnost. Istraživanja su pokazala da povećanje ITM-a posljedično dovede do povećanja rizika od nastanka zloćudnih bolesti, pa tako i karcinoma gušterače. Proučavanje adipokina i njihove uloge u pretilosti i nastanku karcinoma gušterače potencijal su za buduće terapijske intervencije.

**Descriptors:** Pancreatic neoplasms – epidemiology, etiology; Obesity – epidemiology, physiopathology, prevention and control; Body mass index; Adipose tissue – metabolizam; Adiponectin – metabolism; Leptin – metabolism; Risk factors

**Summary.** Pancreatic cancer is an aggressive tumor with a very poor prognosis, lack of early diagnostic symptoms and highly resistant to therapy. Its incidence is approximately equal to the mortality rate. Even though in recent years progress has been made in defining the morphological and key genetic changes, it is still unclear which factors trigger its occurrence. Some risk factors are age, gender and race, genetic susceptibility, dietary factors, fever, chronic pancreatitis, diabetes and physical inactivity. Studies have shown that an increase in BMI consequently leads to an increased risk of malignancies, including pancreatic cancer. Research based on adipokines and their role in obesity and the occurrence of pancreatic cancer are the potential for a possible future therapeutic interventions.

Liječ Vjesn 2015;137:236–240

#### Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), 2014. godine u svijetu je bilo 1,9 milijarda odraslih osoba s prekomjernom težinom. Od toga je 600 milijuna bilo pretilo. U 2013. godini 42 milijuna djece mlađe od 5 godina bila su preuhranjena ili pretila.<sup>1</sup> U posljednjih 20 godina došlo je do dramatičnog porasta pretilosti u svijetu, a otprilike trećina svjetske populacije prekomjerne je težine ili pretila. Prekomjerna težina uzrok je mnogih bolesti.

Incidencija karcinoma gušterače u Hrvatskoj u 2010. godini iznosila je 14,6/100.000 stanovnika, a pojavnost karcinoma gušterače u porastu je zadnjih tridesetak godina.<sup>2</sup>

Od karcinoma gušterače više obolijevaju muškarci i broj oboljelih povećava se sa životnom dobi. Povezanost karcinoma gušterače i pretilosti manje je izražena u žena (koje imaju tendenciju perifernom obliku debljanja) nego u muškaraca (koji imaju tendenciju centralnom tipu debljanja).

Neki od čimbenika rizika jesu dob, spol i rasa, genetička podložnost, dijetetski čimbenici, povišena tjelesna temperatura, kronični pankreatitis, šećerna bolest te fizička neaktivnost.

Izvješća Međunarodne agencije za istraživanje raka (*International Agency for Research into Cancer*) i Svjetski istraživački fond za karcinom (*World Cancer Research Fund*) pokazuju da postoje dokazi o povezanosti debljine i karcinoma endometrija, adenokarcinoma jednjaka, kolorektalnog karcinoma, karcinoma dojke u postmenopauzi, pro-

state i bubrega, a manje uobičajeni su leukemija, ne-Hodgkinov limfom, multipli mijelom, maligni melanom i tumori štitne žlijezde.<sup>3-5</sup>

Jedna je studija analizirala podatke *Cancer Prevention Study II* Američkog društva za karcinom, studije provedene na 145.627 muškaraca i žena tijekom 7 godina. Rezultati su pokazali povećani rizik od karcinoma gušterače među pretilim osobama (ITM  $\geq$  30) u usporedbi s osobama normalne tjelesne mase (BMI  $<$  25).<sup>6</sup>

Nadalje, jedan pregledni članak<sup>7</sup> potvrđuje da kombinacija različitih čimbenika koje secerniraju adipociti, kao što su povećana razina leptina, snižena razina adiponektina i povišenje medijatora upale, rezultira povećanjem incidencije karcinoma.

#### Značenje pretilosti kao rizičnog čimbenika za nastanak karcinoma gušterače

Od industrijske revolucije, prije otprilike 200 godina, ljudska se prehrana počela mijenjati tako da se unos proteina smanjivao, a udio masti unesenih u organizam povećavao. Razvojem tehnologije i modernog načina življenja

\* Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (Maja Pin, dr. med.), Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Pin, Osječka 74b, 51000 Rijeka

Primljeno 12. veljače 2015., prihvaćeno 20. srpnja 2015.

ljudi su se prilagodili »sjedilačkom načinu života«. Kao rezultat tih promjena i drugih čimbenika javio se dramatičan rast pretilosti u posljednjih dvadeset godina. Iznesen je podatak da je otprilike 10% svih uzroka smrti zbog karcinoma među nepušačima u SAD-u bilo zbog prekomjerne tjelesne težine.<sup>8</sup>

Prekomjernu težinu označava ITM od 25,0 do 29,9, a pretilost ITM veći od 30.<sup>9</sup> ITM se najčešće upotrebljava u kliničke svrhe za utvrđivanje količine masnoće u tijelu, iako ne uzima u obzir tjelesnu građu pojedinca, odnosno ne može ilustrirati postotak masnog tkiva u odnosu prema mišićnoj ili koštanoj masi, pa zasigurno nije idealan način procjene je li osoba preuhranjena ili debela.

Nekoliko je čimbenika pridonijelo porastu broja osoba s prekomjernom težinom, odnosno pretilošću. Najvažniji su genetika i okolišni čimbenici. Genski defekti i mutacije odgovorni su za oko 10% svih uzroka karcinoma, a okolišni čimbenici za čak 90%. Predispozicija za dobivanje na težini zapisana je u našim genima, ali još se ne zna u kolikoj mjeri ona utječe na debljanje. Tako je npr. genetski predodređena aktivnost centra za sitost u hipotalamusu,<sup>10</sup> kao i relativne količine hormona, primjerice grelina koji stimulira apetit.<sup>11</sup> Osim genetske podloge, ulogu u nastanku pretilosti imaju i interakcije između gena i okolišnih čimbenika. Najvažniji okolišni čimbenici za razvoj karcinoma uključuju one povezane s načinom i stilom života (pušenje, alkohol, način prehrane i prehrambene navike, sjedilački način života, debljina, prekomjerno izlaganje suncu), kao i onečišćenje te virusne i bakterijske infekcije.<sup>12,13</sup>

Prekomjerno dobivanje na težini uvelike ovisi o energetskom unosu i energetskoj potrošnji. U današnjem modernom svijetu ljudi se okreću visokokaloričnoj hrani i visokoenergetskim pićima.<sup>14</sup> Takva se prehrana sastoji od visoko zasićenih masti s mnogo rafiniranih ugljikohidrata, a s malo proteina i vlakana. Ovakve promjene u načinu prehrane zajedno s fizičkom neaktivnošću dovode do razvoja pretilosti, a posljedično i razvoja zloćudnih bolesti. Jedna je prospektivna studija pokazala da sa svakim povećanjem ITM-a za 5 kg/m<sup>2</sup> raste rizik od smrti zbog karcinoma za 10%.<sup>15</sup>

### Mehanizmi koji povezuju karcinom gušterače s debljinom

Pretilost je kompleksan proces na koji utječu način prehrane, geni i okolišni čimbenici, a povezan je i s nastankom nekih bolesti, uključujući karcinom. Postoji nekoliko pretpostavljenih mehanizama koji objašnjavaju vezu između prehrane i karcinogeneze, ali ima i mnogo toga što još nije dovoljno istraženo. Najveći izazov leži u uporabi utvrđenih podataka za provedbu šire strategije za prevenciju bolesti povezanih s prehranom.

U posljednjih 20 godina više od 30 epidemioloških studija evaluiralo je povezanost debljine i karcinoma gušterače. Pregled svih tih studija upućuje na znatne teškoće tijekom njihova provođenja, poput nepotpunosti registara ili teškoća u kontroliranju nekih varijabla (primjerice, pušenje ili šećerna bolest tipa I). Većina tih studija pokazala je povezanost između povećanja ITM-a i povećanog rizika od razvoja karcinoma gušterače. To je otkriće najjasnije vidljivo u najbolje kontroliranim i najvećim studijama i moglo bi se primijeniti na širok broj etničkih populacija u rasponu od SAD-a pa sve do Azije i Europe.<sup>16-18</sup> Jedna od tih studija provela je prospektivno istraživanje tijekom 16 godina, gdje su pratili 900.000 muškaraca i žena koji na početku istraživanja nisu imali karcinom. Zaključili su da je visok ITM povezan s gotovo dvostruko većim rizikom od razvoja

karcinoma gušterače.<sup>16</sup> Druga je pak studija provela istraživanje na 184.190 sudionika povučeni iz CPS-II Nutrition Cohort studije koju je 1992. godine pokrenulo Američko društvo za karcinom. Rezultati potvrđuju hipotezu da je debljina povezana s gotovo dvostrukim rizikom od razvoja karcinoma gušterače te upozorava na ulogu debljine centralnog tipa, neovisno o ITM-u, u nastanku karcinoma gušterače.<sup>18</sup>

Dok je utjecaj debljine na razvoj i ubrzani rast različitih malignih bolesti, uključujući i karcinom gušterače, utvrđen na epidemiološkoj razini, iznenađujuće je malo istraživanja koja su se orijentirala na potencijalne mehanizme odgovorne za ovu povezanost. Adipociti su biološki aktivni i mogu izravno ili neizravno utjecati na rast i razvoj tumora putem svojih genskih produkata.<sup>19</sup> Širenjem adipoznog tkiva dolazi do oksidativnog stresa i upalnih odgovora; osim toga međudjelovanjem adipocita i imunosnog sustava dolazi do znatne infiltracije masnog tkiva u imunosne i upalne stanice i na taj se način povećava lokalni i sustavni odgovor raznim upalnim citokinima. Ta disregulacija u proizvodnji citokina i adipokina snažno pridonosi početku raznih komplikacija vezanih uz debljinu, kao što je i karcinom.<sup>20-22</sup>

Masno tkivo nije samo spremnik energije u ljudskom organizmu već i aktivni metabolički organ. Među proteinima koje izlučuju adipociti najbrojniji su upravo adipokini – male molekule slične citokinima, koje moduliraju metabolizam, upalu, angiogenezu i imunosni odgovor.<sup>23,24</sup> Debljina je stanje karakterizirano povišenom koncentracijom i funkcijom adipokina. Najbolje proučeni adipokini jesu leptin i adiponektin.

Leptin, prvi otkriveni adipokin, poznat je po svojoj ulozi u održavanju energetske ravnoteže i središnjoj regulaciji sitosti. On je stanični mitogen i izravno utječe na angiogenezu, stanje upale i funkciju staničnog imunosnog sustava. Postoji barem pet oblika leptinskih receptora; najrasprostranjeniji je kratki oblik (zastupljen u najviše tkiva i služi transportu leptina u mozak); dugi oblik (u hipotalamusu i jezgrama moždanog debla); i cirkulirajući oblik (veže leptin i može mijenjati njegovo djelovanje).<sup>25</sup> Receptori za leptin nalaze se u mnogim malignim bolestima, uključujući karcinom dojke, debelog crijeva, jednjaka, genitourinarnog trakta, endokrinog sustava i limfome/leukemije.<sup>26,27</sup> Koncentracija leptina povišena je u nekim skupinama pacijenata s karcinomom gdje je stimulirala proliferaciju tumorskih stanica debelog crijeva, utjecala na migraciju tumorskih stanica dojke, migraciju i invaziju glioma, kao i rast kolangio-karcinoma *in vitro*.<sup>28</sup> Međutim, i dalje postoje mnoge nejasnoće, primjerice leptin potiče rast jetrenih stanica *in vitro*, dok egzogeni leptin suprimira rast karcinoma gušterače u miševima.<sup>29,30</sup> Iako studije nisu izjednačene, većina podupire povezanost povišene razine leptina i incidencije karcinoma.

Adiponektin je otkriven kratko nakon leptina. Za razliku od leptina i usprkos tomu što ga producira masno tkivo njegova se koncentracija paradoksalno snizuje s povećanjem debljine. Adiponektin je adipokin najviše produciran od masnog tkiva, a ekspresija njegovih receptora inverzno je povezana s koncentracijom serumskog inzulina.<sup>31,32</sup> Mehanizmi putem kojih adiponektin utječe na rast karcinoma nisu potpuno razjašnjeni, ali moguće je da posjeduje anti-proliferativno i protuupalno djelovanje, suprimira angiogenezu te potiče funkciju imunosnog sustava.<sup>33</sup> Adiponektin djeluje putem svojih dvaju funkcionalno različitih i široko zastupljenih receptora, AdipoR1 (obilno zastupljen u mišićnom tkivu) i AdipoR2 (obilno zastupljen u jetri).<sup>34</sup> *In*

*in vitro* studije pokazale su uključenost adiponektina u mnogim tipovima karcinoma, i to: dojke, endometrija, debelog crijeva, želuca, prostate i leukemije.<sup>35,36</sup> Stimulacijom adiponektin neutralizira karcinogenezu od strane p21 i p53 koji pak reguliraju rast i apoptozu u stanicama raka debelog crijeva.<sup>37,38</sup>

Samo je nekoliko publiciranih studija evaluiralo leptin i adiponektin u karcinomu gušterače. U jednoj od ranijih publiciranih studija mjerena je preoperativna serumska koncentracija leptina u 64 pacijenta prije operacije, međutim, bez podataka o kontrolnoj skupini.<sup>39</sup> Kasnije je u dvjema manjim studijama dokazano sniženje koncentracije leptina u serumu u pacijenata s karcinomom gušterače u odnosu prema kontrolnoj skupini.<sup>40,41</sup> Pacijenti su u obje studije bili mršavi i nije jasno kad je ispitan serum s obzirom na gubitak težine zbog bolesti ili s obzirom na resekciju tumora.

Rezultati studija koje su pratile povezanost adiponektina s karcinomom gušterače oprečni su,<sup>40,42-44</sup> a ipak sumarno izgleda da su povišene razine leptina općenito povezane s učestalijim razvojem karcinoma u kliničkim studijama, kao i u ispitivanju *in vitro*.<sup>19</sup>

### Veza pretilosti i karcinoma gušterače

Pretilost nepovoljno djeluje na razvoj brojnih malignih bolesti, uključujući i karcinom gušterače. Epidemiološki podaci jasno pokazuju da je pretilost povezana s razvojem karcinoma gušterače, ali da ipak nema znatnog utjecaja na preživljavanje pacijenata s resekcijom karcinoma gušterače.<sup>19</sup>

Mehanizmi na kojima se temelji odnos pretilost-karcinom nepotpuno su definirani, promjene u profilu adipokina, posebno povišena razina leptina i snižena razina adiponektina, zanimljiva su veza između pretilosti i ubrzanog rasta karcinoma. Sukobljeni eksperimentalni podaci naglašavaju potrebu za *in vivo* studijama. Osim samo je nekoliko podataka o učincima leptina i adiponektina u karcinomu gušterače. Ipak, manipulacija tim molekulama (tj. povećana regulacija adipokina ili blokada receptora) nudi primamljiv način buduće terapijske intervencije.

Općenito, pretilost može utjecati na rast karcinoma na nekoliko različitih razina: sustavno, tako da utječe na medijatore upale i imunosti odgovor; lokalno (npr. peripankreatična i/ili retropankreatična masa adipocita) parakrinim lučenjem hormona / medijatora upale; i izravno, lučenjem adipocita koji se nalaze u mikrookolišu karcinomske mase.<sup>19</sup>

Stručnjaci su u svojim istraživanjima otkrili jedinstvenu pojavu, a to je prisutnost adipocita u tumorskim stanicama gušterače.

Na temelju objavljenih radova koje navode u svom članku,<sup>19</sup> oni su se fokusirali na dva mehanizma o povezanosti pretilosti i karcinoma gušterače koji su međusobno isprepleteni: promjene u razinama adipokina kod pretilosti (posebno povišena razina leptina i snižena razina adiponektina) i promjena u imunostom statusu, posebice disregulacija B-limfocita.

Postoji još nekoliko mogućnosti koje potencijalno povezuju pretilost i karcinom. One uključuju proizvodnju faktora rasta i proangiogenih čimbenika od strane adipocita, mitohondrijsku disfunkciju povezanu s oksidacijsko-redukcijskim potencijalom, promjene u upalnom odgovoru, neravnotežu steroidnih hormona i disregulaciju inzulinske osi.<sup>8,45</sup>

B-limfociti koji infiltriraju tumor identificirani su u nekoliko solidnih karcinoma, uključujući melanom, karcinom pluća, jajnika, dojke i debelog crijeva.<sup>46</sup>

Postoji velik broj radova koji potvrđuju hipotezu o navedenoj povezanosti debljine i karcinoma gušterače. Pregledni rad i meta-analiza 23-ju prospektivnih studija Sveučilišta u Oxfordu pokazali su da debljina općenito, kao i samo abdominalna debljina, povećavaju rizik od karcinoma gušterače.<sup>47</sup> »Pooled« studija sedam prospektivnih kohorta iz Bethesde (SAD) pokazala je da visok ITM neovisno o drugim faktorima (godine, spol, pušenje cigareta, fizička aktivnost i dijabetes) povećava rizik od karcinoma gušterače.<sup>48</sup> U analizi podataka od približno 900.000 ljudi iz 57 prospektivnih studija, koju je objavila grupa autora, rezultati pokazuju da je svako povećanje ITM-a za 5 kg/m<sup>2</sup> povezano s 30% većom smrtnosti, od toga 10% zbog zloćudnih bolesti.<sup>15</sup>

### Mogućnost prevencije karcinoma gušterače

Današnji stil života (manjak aktivnosti i brza prehrana...) neki su od uzroka povećanja tjelesne težine i pretilosti koja se sve više povezuje s razvojem, morbiditetom i smrtnošću od karcinoma. Pretili pacijenti s karcinomom imaju povećan rizik od razvoja komplikacija tijekom kirurških zahvata, uključujući komplikacije cijeljenja rana, limfedeme, druge vrste karcinoma te kronične bolesti koje pogađaju pretilu osobu bez karcinoma (npr. kardiovaskularne bolesti i dijabetes).

Kako bismo prevenirali razvoj barem dijela malignih bolesti, treba djelovati na liječenje i prevenciju debljine. Skromni napredak postignut je, ali liječenje je često neuspješno čak i kod poslušnih pacijenata. Danas dostupni načini liječenja debljine jesu: redukcijska dijeta, tjelesna aktivnost, kognitivno-bihevioralni pristup, medikamentno liječenje, endoskopske metode i barijatrijska kirurgija. Među navedenim načinima liječenja kombinacija dviju ili više metoda uspješnija je od odabira samo jedne. Međutim, barijatrijska kirurgija smatra se najefikasnijim načinom liječenja debljine u osoba s debljinom trećeg stupnja (ITM > 40 kg/m<sup>2</sup>).<sup>49,50</sup> U osoba s debljinom drugog stupnja zahvat je indiciran ako imaju pridružene bolesti (kardiovaskularne, mišično-neurološke). Kirurški se zahvati mogu svrstati u tri skupine: restriktivni, malapsorpcijski i njihova kombinacija. Oni funkcioniraju tako da mijenjaju anatomiju gastrointestinalnog trakta te tako smanjuju kalorijski unos. Zahvati su različiti, a najčešći su *gastric sleeve* i *gastric bypass*.<sup>51</sup>

*American Cancer Society* ističe da rizik od nastanka karcinoma gušterače može biti smanjen povećanjem tjelesne aktivnosti, pogotovo ako je takva aktivnost svakodnevna. Prehrana bogata crvenim i prerađenim mesom, a siromašna voćem i povrćem može povećati rizik od obolijevanja.<sup>52</sup>

Prevencija i dalje ostaje izazov pa je što prije potrebno osmisliti način primarne prevencije ponajprije u područjima koja zbog oskudnih financijskih mogućnosti nemaju dostupnu skupu i kvalitetnu tehnologiju.<sup>53</sup>

Udruga *The Select Committee on Obesity* (2004.) opisala je pretilost kao najvažniji uzrok karcinoma u nepušača koji će s vremenom postati glavni faktor rizika, a ipak su javnost i zdravstveni profesionalci još nesvjesni njegove važnosti.<sup>54</sup> Zbog toga je potrebno okupiti timove koji će identificirati, pratiti i evaluirati programe prevencije pretilosti.

### Zaključak

Iako u porastu, karcinom gušterače još je relativno rijetka bolest koju ne možemo prevenirati. Nasuprot tomu, učestalost debljine raste i preventivnim mjerama možemo smanjiti niz bolesti do kojih sve dovodi, kao i produljiti ljudski vijek.

Postoje dokazi o povezanosti pretilosti i karcinoma gušterače tako da poslije ovisnosti o nikotinu pretilost možemo smatrati drugim najčešćim sprečivim uzrokom ovog karcinoma.

Mehanizmi koji mogu povezati pretilost s karcinomom gušterače jesu kronična upala, adipokini, kao i vjerojatno niz još nedovoljno istraženih citokina.

U trenutku dijagnosticiranja karcinoma gušterače debljina može nepovoljno utjecati na ishod operativnog i postoperativnog tijeka, no ne može preusmjeriti predodređen nepovoljan ishod bolesti.

Program prevencije karcinoma gušterače treba obuhvatiti programe zdrave prehrane i mjere za suzbijanje povećane tjelesne težine i pretilosti.

S obzirom na to da su mogućnosti rane dijagnoze karcinoma gušterače manjkave, a terapijska rješenja nedostatna, svaka mjera kojom indirektno možemo smanjiti pojavnost ovog malignoma jest poželjna pa redukcijom tjelesne težine i borbom protiv debljine istodobno možemo smanjiti učestalost ove zloćudne bolesti.

#### L I T E R A T U R A

1. World Health Organisation. Obesity and overweight. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Pristupljeno: siječanj 2015.
2. Štimac D, Franjić N. Karcinom gušterače – je li rana dijagnoza moguća? *Medic* 2013;19:134–37.
3. Kim NH, Cho NH, Yun CH *i sur*. Association of obstructive sleep apnea and glucose metabolism in subjects with or without obesity. *Diabetes Care* 2013;36(12):3909–15.
4. Iskander K, Farhour R, Ficek M, Ray A. Obesity-related complications: Few biochemical phenomena with reference to tumorigenesis. *Malays J Pathol* 2013;35(1):1–15.
5. Kwan ML, John EM, Caan BJ *i sur*. Obesity and mortality after breast cancer by Race/Ethnicity: the California Breast Cancer Survivorship Consortium. *Am J Epidemiol* 2014;179(1):95–111.
6. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):459–66.
7. Davoodi SH, Malek-Shahabi T, Malekshahi-Moghadam A, Shahbazi R, Esmaili S. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer. *Iran J Cancer Prev* 2013;6(4):186–94.
8. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–38.
9. World Health Organization Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO technical report series no. 854. Dostupno na: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_854.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854.pdf?ua=1).
10. Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:573–9.
11. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM *i sur*. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3337–44.
12. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Franceschi S. Dietary indicators of oral and pharyngeal cancer. *Int J Epidemiol* 1991;20:39–44.
13. Davoodi SH, Esmaili S, Mortazavian AM. Effects of milk and milk products consumption on cancer: A Review. *Compr Rev Food Sci Food Safety* 2013;12:249–64.
14. Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases *Am J Clin Nutr* 2006;84:289–98.
15. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: a collaborative analysis of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–96.
16. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults *N Engl J Med* 2003;348:1625–38.
17. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterol* 2007;132:2208–25.
18. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:459–66.
19. Zyromski NJ, White PB. Pancreatic Cancer in Obesity: Epidemiology, clinical observations, and basic mechanisms. *Anti-Cancer Agents in Med Chem* 2011;11:470–8.
20. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013;2013:291546.
21. Avogaro A, de Kreutzenberg SV. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clin Chim Acta* 2005;360(1–2):9–26.
22. Diaz-Meleán CM, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP. Mechanisms of adverse cardiometabolic consequences of obesity. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15(11):364.
23. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772–83.
24. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:313–25.
25. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511.
26. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 2006;207:12–22.
27. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4325–31.
28. Mendonsa AM, Chalfant MC, Gorden LD, VanSaun MN. Modulation of the Leptin Receptor Mediates Tumor Growth and Migration of Pancreatic Cancer Cells. *PLoS ONE* 10(4):e0126686.
29. Wang XJ, Yuan SL, Lu Q *i sur*. Potential involvement of leptin in carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:2478–81.
30. Elinav E, Abd-Elnabi A, Pappo O *i sur*. Suppression of hepatocellular carcinoma growth in mice via leptin, is associated with inhibition of tumor cell growth and natural killer cell activation. *J Hepatol* 2006;44:529–36.
31. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y *i sur*. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762–9.
32. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y *i sur*. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 2004;279:30817–22.
33. Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007;86:858–66.
34. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26(3):439–51.
35. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* 2012;33(4):547–94.
36. Obeid S, Hebbard L. Role of adiponectin and its receptors in cancer. *Cancer Biol Med* 2012;9(4):213–20.
37. Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K *i sur*. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Inter J Oncol* 2009;34:339–44.
38. Nalabolu MR, Palasamudram K, Jamil K. Adiponectin and leptin molecular actions and clinical significance in breast cancer. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2014;8(1):31–40.
39. Brown DR, Berkowitz DE, Breslow MJ. Weight loss is not associated with hyperleptinemia in humans with pancreatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:162–6.
40. Dalamaga M, Migdalis I, Fargnoli JL *i sur*. Pancreatic cancer expresses adiponectin receptors and is associated with hypoleptinemia and hyperadiponectinemia: a case-control study. *Cancer Caus Control* 2009;20:625–33.
41. Pezzilli R, Barassi A, Corsi MM *i sur*. Serum leptin, but not adiponectin and receptor for advanced glycation end products, is able to distinguish autoimmune pancreatitis from both chronic pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:93–9.
42. Chang MC, Chang YT, Su TC *i sur*. Adiponectin as a potential differential marker to distinguish pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007;35:16–21.
43. Pezzilli R, Barassi A, Corsi MM *i sur*. Serum leptin, but not adiponectin and receptor for advanced glycation end products, is able to distinguish autoimmune pancreatitis from both chronic pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:93–9.
44. Stolzenberg-Solomon RZ, Weinstein S, Pollak M *i sur*. Prediagnostic adiponectin concentrations and pancreatic cancer risk in male smokers. *Am J Epidemiol* 2008;168:1047–55.
45. Van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Vissers EL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2009;18:2569–78.

46. Yasuda M, Takenoyama M, Obata Y *i sur.* Tumor-infiltrating B lymphocytes as a potential source of identifying tumor antigen in human lung cancer. *Cancer Res* 2002;62:1751–6.
47. Aune D, Greenwood DC, Chan DS *i sur.* Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012; 23(4):843–52.
48. Jiao L, Berrington de Gonzalez A, Hartge P *i sur.* Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Caus Control* 2010;21(8):1305–14.
49. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH *i sur.* Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* 2013;310(22):2416–25.
50. Noria SF, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Can J Surg* 2013;56(1):47–57.
51. Hrvatsko društvo za debljinu. Dostupno na: <http://hdd-hlz.org/lijecenje-debljine/barijatrijska-kirurgija/>.
52. Doyle C, Kushi LH, Byers T *i sur.* Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed Choices. *CA Cancer J Clin* 2006;56(6):323–53.
53. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I *i sur.* Recent trend of cancer in Europe; a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since 1990's. *Eur J Cancer* 2008;44:1345–89.
54. House of Commons Health Committee. Third report of Session 2003-04: Obesity. Ažurirano: Svibanj 2004. Dostupno na: <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200304/cmselect/cmhealth/23/23.pdf>.

\* \* \*

## Vijesti

### News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora  
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

### NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2015. godini



Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije **do 1. studenoga 2015. godine, s ispunjenim Upitnikom za predlaganje odličja za svakog predloženog člana**. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 124. godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 27. veljače 2016. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: [www.hlz.hr](http://www.hlz.hr)