Povezanost metaboličkog sindroma i zloćudnih bolesti

Vuković, Majda

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:284761

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Majda Vuković

Povezanost metaboličkog sindroma i zloćudnih bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Majda Vuković

Povezanost metaboličkog sindroma i zloćudnih bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za tumore, u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“, Katedri za kliničku onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Lidije Beketić-Orešković, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

POPIS KRATICA

VLDL, very low density lipoprotein

LDL, low density lipoprotein

HDL, high density lipoprotein

BMI, body mass index

WC, waist circumference

IL, interleukine

TNF-α, tumor necrosis factor-α

RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system

CRP, C-reactive protein

IGF, insuline-like growth factor

IR, insuline receptor

VEGF, vascular endothelial growth factor

PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1

HIF1-α, hypoxia inducible factor 1-α

NFκB, nuclear factor κ-light chain enhancer of activated B-cells

mTOR, serine/threonine protein kinase

PKB (Akt), protein kinase B

AMP, adenosine monophosphate

PPAR, peroxisome proliferator-activated receptors

MIP-1, macrophage inflammatory protein-1

MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1

SHBP, sex-hormone binding protein

MAPK, mitogen activated protein kinase

IGFBF, IGF binding protein

PI3K, phosphoinositide-3-kinase

BAD, Bcl-2 associated death promotor

TSC, tuberous sclerosis complex

PTEN, phosphatase and tensin homolog

PSA, prostate specific antigen

Sadržaj:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1

2. METABOLIČKI SINDROM 2

2.1. DEFINICIJA METABOLIČKOG SINDROMA 2

2.2. EPIDEMIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA 5

2.3. KOMPONENTE METABOLIČKOG SINDROMA 5

2.3.1. Pretilost 6

2.3.2. Poremećaj metabolizma glukoze 7

2.3.3. Dislipidemija 7

2.3.4. Hipertenzija 7

2.3.5. Upalna zbivanja 8

3. METABOLIČKI SINDROM I ZLOĆUDNE BOLESTI – MEHANIZMI KARCINOGENEZE 9

3.1. UTJECAJ PRETILOSTI NA KARCINOGENEZU 11

3.1.1. Leptin i adiponektin 12

3.1.2. Stanje kronične upale niskog inztenziteta - proupalni citokini 15

3.1.3. PPAR 18

3.1.4. Estrogen 18

3.2. UTJECAJ INZULINA I IGF-SUSTAVA NA KARCINOGENEZU 19

4. NAJČEŠĆA SIJELA RAKA POVEZANA S METABOLIČKIM SINDROMOM 23

4.1. Karcinom dojke 23

4.2. Karcinom endometrija 24

4.3. Kolorektalni karcinom 24

4.4. Karcinom prostate 25

4.5. Ostala sijela 26

5. ZAKLJUČAK 27

6. ZAHVALA 28

7. LITERATURA 29

8. ŽIVOTOPIS 35

Popis slika:

Slika 1: Komponente metaboličkog sindroma 3
Slika 2: Najčešća sijela raka u muškaraca (RH, 2013.) 10
Slika 3: Najčešća sijela raka u žena (RH, 2013.) 10
Slika 4: Uloga leptina u karcinogenezi 13
Slika 5: Uloge adiponektina u organizmu 14
Slika 6: Učinak smanjene razine adiponektina na karcinogenezu u metaboličkom sindromu 15
Slika 7: Uloga kronične upale niskog intenziteta u karcinogenezi 17
Slika 8: Uloga inzulina i IGF-a u karcinogenezi 22

Popis tablica:

Tablica 1: Kriteriji metaboličkog sindroma 4
Tablica 2: Kategorije tjelesne mase prema Body Mass Index 6
Tablica 3: Učinci PPAR receptora u organizmu 18

SAŽETAK

Povezanost metaboličkog sindroma i zloćudnih bolesti

Majda Vuković

Metabolički sindrom, poznat i kao sindrom X, skupina je biokemijskih i fizioloških poremećaja koji zajedno nose povećan rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa II, ali i nekih zloćudnih bolesti. Dijagnozu metaboličkog sindroma čine pretilost centralnog tipa, inzulinska rezistencija, dislipidemija i hipertenzija.

Metabolički sindrom vrlo je raširen u svijetu, o čemu govore podaci da je u razvijenim zemljama metabolički sindrom prisutan u 20-30% ljudi srednje i starije dobi. S druge strane, zloćudne bolesti su jedan od najznačajnijih i vodećih zdravstvenih problema te drugi uzrok smrti nakon kardiovaskularnih bolesti. Ovo su brojke koje govore u prilog tome: godišnje u svijetu od raka oboli 11 milijuna, a umre 7 milijuna ljudi.

Kako bismo shvatili na koji je način metabolički sindrom, odnosno pojedine njegove komponente, povezan sa zloćudnim bolestima, bitno je poznavati patogenetske mehanizme i unutarstanične promjene do kojih dovode, čiji je prikaz i cilj ovoga rada. Molekularne mehanizme koji se nalaze u pozadini ove povezanosti možemo podijeliti u dvije velike skupine: pretilost – s kojom je povezano stanje kronične upale niskog intenziteta koje rezultira stvaranjem citokina i poremećajem adipokina i hormona, te inzulinska rezistencija – zbog koje su povišene razina inzulina i IGF-a, a posljedično i prekomjerno stimulirani njihovi receptori. Djelovanjem na unutarstanične signalne puteve, ishod ovih poremećaja rezultirat će procesima koji sudjeluju u karcinogenezi: stimulacijom staničnog ciklusa, pojačanom proliferacijom i rastom stanica, većim preživljenem stanica i inhibicijom apoptoze te stimulacijom angiogeneze.

Značajno je da se metabolički sindrom povezuje s najčešćim karcinomima u populaciji. Na prvome mjestu je postmenopauzalni karcinom dojke, zatim kolorektalni karcinom, karcinom endometrija, prostate, te karcinomi ostalih sijela (gušterača, jajnik, mjehur, hepatocelularni karcinom).

Poznavanje mehanizama povezanosti metaboličkog sindroma i malignih bolesti omogućit će u budućnosti djelovanje na metabolički sindrom kao rizičan čimbenik zloćudnih bolesti, prvenstveno prevencijom, a onda i terapijski.

KLJUČNE RIJEČI: metabolički sindrom, zloćudne bolesti, pretilost, inzulinska rezistencija, karcinogeneza

SUMMARY

The association of metabolic syndrome and malignant diseases

Majda Vuković

Metabolic syndrome, also known as syndrome X, is a group of biochemical and physiological disorders, which together carry an increased risk for cardiovascular diseases, type II diabetes, but is also associated with the development of certain malignancies. Diagnosis of metabolic syndrome consists of central obesity, insulin resistance, dyslipidaemia and hypertension.

Metabolic syndrome is quite widespread in the world, which is confirmed by information that it is present in 20-30% of middle-aged and elderly in developed countries. On the other hand, malignant diseases are one of the most important and leading health problems, and the second cause of death. These are figures that speak in favour of it: 11 million people are diagnosed, while 7 million people die of cancer annually in the world.

In order to understand the association of metabolic syndrome and its components with malignant diseases, it is important to know the pathogenic mechanisms and intracellular changes they result in, which is the main scope of this review. The molecular mechanisms, in the background of this association, can be divided in two groups: obesity – related with the condition of low intensity chronic inflammation that results in the synthesis of cytokines, hormones and adipocytes disorder, and insulin resistance – that leads to elevated levels of insulin and IGF, and results in hyperstimulation of their receptors. Acting on intracellular signalling pathways, the outcome of these disorders will result in processes involved in carcinogenesis: stimulation of cell cycle, increased proliferation and cell growth, increased cell survival by inhibition of apoptosis and stimulation of angiogenesis.

Significantly, the metabolic syndrome is associated with the most common cancer types in the population; the post-menopausal breast cancer, colorectal cancer, endometrial cancer, prostate cancer and other cancer sites (pancreas, ovary, bladder, hepatocellular carcinoma).

Knowing about the mechanisms of association of metabolic syndrome and malignant disease, will enable to act henceforward on the metabolic syndrome as a risk factor for malignant diseases, primarily with prevention and therapy afterwards.

KEY WORDS: metabolic syndrome, malignant diseases, obesity, insulin resistance, carcinogenesis

1. UVOD

Zloćudne bolesti su jedan od najvećih zdravstvenih problema današnjice. Učestalost i smrtnost od zloćudnih bolesti u stalnom su porastu. Godišnje u svijetu od raka oboli 11 milijuna, a umre 7 milijuna ljudi. S dijagnozom raka živi 25 milijuna ljudi. Maligne bolesti su, nakon kardiovaskularnih bolesti, drugi vodeći uzork smrti. U Republici Hrvatskoj maligne bolesti čine čak 28% svih uzroka smrti. Prema podacima iz 2013. godine od malignih bolesti umrlo je 14 206 ljudi, a svake godine oboli oko 25 000 ljudi (1).

S druge strane, jedan od rastućih zdravstvenih problema u svijetu jest i metabolički sindrom. Tome pridonose pojedine komponente ovoga sindroma, koje i individualno imaju veliki značaj. Riječ je o arterijskoj hipertenziji, dislipidemiji, inzulinskoj rezistenciji te pretilosti. Primjerice, pretilost danas doseže ogromne razmjere - u svijetu čak 1.9 bilijuna ljudi ima prekomjernu tjelesnu masu, a njih 600 milijuna je pretilo (2). Obzirom na stalni trend rasta učestalosti ovih stanja, u budućnosti će metabolički sindrom dobiti još veću važnost.

Metabolički sindrom značajan je zbog brojnih komplikacija koje donosi, od kojih su najvažnije - povećani rizik kardiovaskularnih bolesti te inzulin neovisni dijabetes (tip II). Ipak, danas se dijagnoza metaboličkog sindroma sve više dovodi i u vezu s povećanim rizikom za razvoj zloćudnih bolesti. Postoje mnogi dokazi o utjecaju pojedinih odrednica metaboličkog sindroma na razvoj tumorskih stanica. Cilj ovoga rada prikaz je povezanosti ovih dvaju globalnih zdravstvenih problema – metaboličkog sindroma i malignih bolesti.

Poznavanje učinaka metaboličkog sindroma, a jednako tako i razumijevanje međusobne povezanosti mehanizama putem kojih njegove komponente djeluju, predstavlja područje koje može doprinijeti shvaćanju metaboličkog sindroma kao rizičnog čimbenika zloćudnih bolesti. Važnost takvoga istraživanja očituje se u potencijalnim učincima prvenstveno na prevenciju, a onda i u mogućnostima terapije.

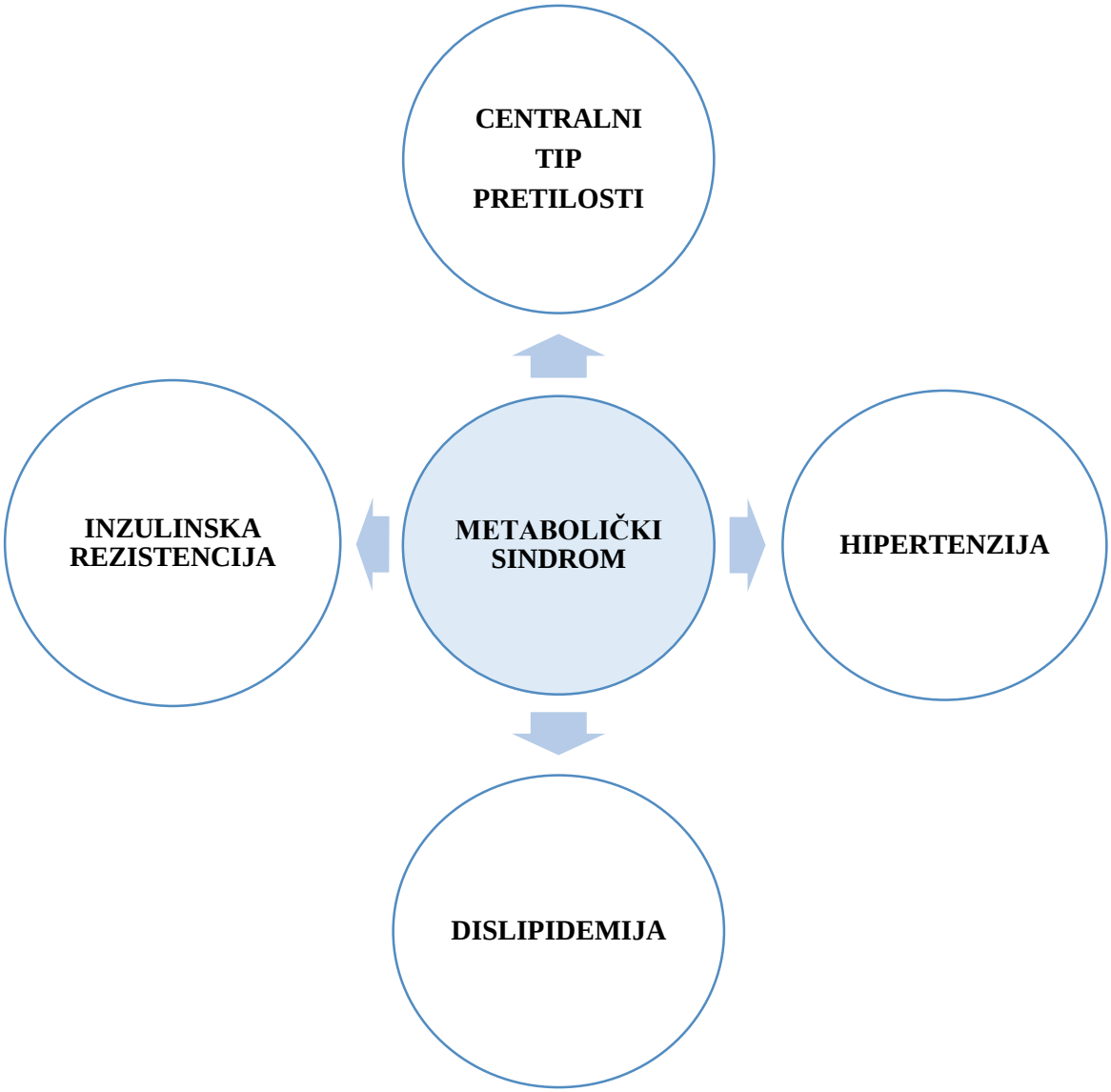
2. METABOLIČKI SINDROM

2.1. DEFINICIJA METABOLIČKOG SINDROMA

Metabolički sindrom, poznat i kao sindrom X, skupina je biokemijskih i fizioloških poremećaja koji zajedno nose povećan rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti te dijabetesa tipa II. Također, novija istraživanja pokazala su kako su metabolički sindrom, a i njegove pojedine komponente, povezani s razvojem sindroma policističnih jajnika, nealkoholne masne bolesti jetre te s razvojem nekih karcinoma (3).

Iako je, kao pojam, prvi put korišten 1975. godine (Hanefeld i Leonhardt), tek ga je 1988. godine opisao američki endokrinolog Gerald M. "Jerry" Reaven, profesor Stanfordskog sveučilišta. On je definirao koncept inzulinske rezistencije kao zajednički faktor grupe metaboličkih poremećaja koje je nazvao „sindrom X“. Ravenova definicija metaboličkog sindroma sadržavala je slijedeće komponente: povišen arterijski tlak (hipertenziju), oštećenu toleranciju glukoze, hiperinzulinemiju, visoke vrijednosti VLDL-a i triglicerida te snižene vrijednosti HDL-a. Kasnije je američki liječnik Norman Kaplan definiciji dodao i centralnu pretilost (4). Metabolički sindrom stoji, osim iza naziva „sindrom X“, i iza termina „dismetabolički sindrom“, „plurimetabolički sindrom“, „sindrom inzulinske rezistencije“, „smrtonosni kvartet“, „diabesity“ i „veliki 4“ (5).

Danas postoje mnoge definicije metaboličkog sindroma koje se koriste pri postavljanju dijagnoze, a predložile su ih brojne organizacije, među kojima su najznačajnije: Svjetska zdravstvena organizacija (WHO), Međunarodna federacija za dijabetes (IDF), američki Nacionalni program obrazovanja o kolesterolu: Panel liječenja za odrasle III (NCEP:ATPIII) - tri najčešće korištene definicije (6) te Američko udruženje kliničkih endokrinologa (AACE) i Europska grupa za istraživanje iznulinske rezistencije (EGIR). Prema tim definicijama dijagnozu metaboličkog sindroma čine pretilost (centalni tip), inzulinska rezistencija, hipertenzija i dislipidemija.



Slika 1: Komponente metaboličkog sindroma

Tablica 1: Kriteriji metaboličkog sindroma

WHO (1998.)	EGIR (1999.)	NCEP:ATPIII (2001.)	AACE (2003.)	IDF (2005.)
Inzulinska rezistencija (dijabetes tip II. ili oštećena glukoza natašte ili oštećena tolerancija glukoze)	**Inzulinska rezistencija** (visoke koncentracije inzulina natašte)		**Oštećena tolerancija glukoze**	**Centralna pretilost** – opseg struka M ≥ 94 cm, Ž ≥ 80 cm
+ dvoje od slijedećeg:	+ dvoje od slijedećeg:	Bilo koji tri pozitivna od slijedećih kriterija:	+ dvoje od sljedećeg:	+ dvoje od slijedećeg:
1. **Abdominalna pretilost** (omjer struk:bokovi u M > 0,9, Ž > 0,85 ili BMI ≥ 30 kg/m^2)	1. **Abdominalna pretilost** (opseg struka u M ≥ 94 cm, Ž ≥ 80 cm)	1. **Abdominalna pretilost** (opseg struka u M > 102 cm, Ž > 88 cm)	1. **Prekomjerna tj.težina ili pretilost** (BMI ≥ 25 kg/m^2)	1. **Krvni tlak** ≥ 135/85 mmHg ili antihipertenzivna terapija
2. **Trigliceridi** > 150 mg/dL (≥ 1,7 mmol/L)	2. **Trigliceridi** > 1,7 mmol/L	2. **Trigliceridi** ≥ 150 mg/dL	2. **Trigliceridi** ≥ 150 mg/dL	2. **Trigliceridi** ≥ 1,7 mmol/L
3. **HDL kolesterol** u M < 35 mg/dL (< 0, 9 mmol/L), Ž < 39 mg/dL (< 1,0 mmol/L)	3. **HDL kolesterol** < 1 mmol/L	3. **HDL kolesterol** u M < 40 mg/dL, Ž < 50 mg/dL	3. **HDL kolesterol** u M < 40 mg/dL, Ž < 50 mg/dL	3. **HDL kolesterol** u M < 1,03 mmol/L, Ž < 1,29 mmol/L
4. **Krvni tlak** ≥ 140/90 mmHg ili antihipertenzivna terapija	4. **Krvni tlak** ≥ 140/90 mmHg ili antihipertenzivna terapija	4. **Krvni tlak** ≥ 130/85 mmHg	4. **Krvni tlak** ≥ 130/85 mmHg	4. **Glukoza natašte** ≥ 5,6 mmol/L ili dijabetes tip 2
5. **Albuminurija** ≥ 20 μg/min ili omjer albumina (U) i kreatinina > 30mg /g	5. **Glukoza natašte** ≥ 6,1 mmol/L	5. **Glukoza natašte** ≥ 6,1 mmol/L	5. **Glukoza natašte** 110-126 mg/dL	

2.2. EPIDEMIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA

Točnu učestalost metaboličkog sindroma teško je odrediti, obzirom na veći broj definicija i različitih dijagnostičkih kriterija. Zbog visoke učestalosti pretilosti i loših prehrambenih navika zapadnog svijeta, metabolički sindrom jedno je od najčešćih kliničkih stanja, te jedan od glavnih globalnih zdravstvenih problema (7). Porastom učestalosti pretilosti, sjedilačkog načina života i neprimjerene prehrane u budućnosti će postati još značajnijim (8).

U razvijenim zemljama metabolički sindrom prisutan je u 20-30% ljudi srednje i starije dobi (9). Prema podacima iz 2000. godine u Sjedinjenim Američkim Državama 22,5% populacije odrasle dobi (47 milijuna ljudi) imalo je dijagnozu metaboličkog sindroma. Do 2011. godine taj broj porastao je na 34% (68 milijuna ljudi) (6). Najviša prevalencija bila je unutar dobne skupine iznad 60 godina (3). Podaci za Europu pokazuju kako je prosječna učestalost metaboličkog sindroma 25,9% među muškarcima te 23,4% među ženama (8).

Za Republiku Hrvatsku postoje podaci o učestalosti metaboličkog sindroma dvaju područja, Baranje u kojoj iznosi 40% (10) te otoka Hvara u kojemu je učestalost 26% (11).

Ovakve brojke govore o rastućoj pojavnosti ovog poremećaja, a samim time i o njegovoj sve većoj važnosti, ponajprije zbog utjecaja na razvoj vodećih zdravstvenih problema - kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa II. te zloćudnih bolesti.

2.3. KOMPONENTE METABOLIČKOG SINDROMA

Komponente metaboličkog sindroma - arterijsku hipertenziju, pretilost, hiperglikemiju i dislipidemiju, u cjelinu povezuje koncept inzulinske rezistencije koji omogućuje njihovo razumijevanje (9). Važno je poznavati odnose ovih metaboličkih promjena za potpuno shvaćanje metaboličkog sindroma.

2.3.1. **PRETILOST**

Pretilost označava višak masnog tkiva, a najčešće se kao mjere pretilosti koriste indeks tjelesne mase (*engl. body mass index, BMI*) i opseg struka (*engl. waist circumference, WC*). Prekomjerna tjelesna masa podrazumijeva BMI ≥ 25 kg/m^2 te opseg struka WC ≥ 94 cm za muškarce i WC ≥ 80 cm za žene, dok pretilost obuhvaća BMI ≥ 30 kg/m^2 te opseg struka WC ≥ 102 cm za muškarce i WC ≥ 88 cm za žene (12). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2014. godine 1.9 bilijuna ljudi starijih od 18 godina imalo je prekomjernu tjelesnu masu (39% svjetske populacije), a čak 600 milijuna bilo je pretilo (13% svjetske populacije) (2).

Pretilost je značajan čimbenik koji pogoduje razvoju inzulinske rezistencije. Sam patofiziološki mehanizam kojim nastaje inzulinska rezistencija nije u potpunosti razjašnjen, ali smatra se da produkti procesa u stanicama masnog tkiva imaju učinak u stvaranju rezistencije. To se prvenstveno odnosi na citokine (IL-1, TNF-α) i slobodne masne kiseline. Slobodne masne kiseline smanjuju unos glukoze u mišićne stanice, povećavaju glukoneogenezu u jetri i oštećuju funkciju β-stanica gušterače (13). Inzulinska rezistencija određena je, osim okolišnim čimbenicima - tjelesnom aktivnošću i pretilošću (50%), i genetskim čimbenicima (50%). Važno je napomenuti da na pojavu metaboličkih poremećaja utječe raspodjela masnog tkiva, pri čemu značajno veću ulogu ima količina visceralnog masnog tkiva (intraabdominalnog). Za metabolički sindrom karakteristično je nakupljanje masnog tkiva u području trbuha, što nazivamo centralnim tipom pretilosti (9).

Tablica 2: Kategorije tjelesne mase prema *Body Mass Index*

BMI	**KATEGORIJA TJELESNE MASE**
< 18,5	pothranjenost
18,5 – 24,9	normalna tjelesna masa
25,0 – 29,9	prekomjerna tjelesna masa
30,0 – 34,9	pretilost 1. stupnja
35,0 – 39,9	pretilost 2. stupnja
≥ 40	pretilost 3. stupnja

2.3.2. **POREMEĆAJ METABOLIZMA GLUKOZE**

Obzirom na smanjenu osjetljivost stanica perifernog tkiva na inzulin, javlja se stanje smanjenog unosa glukoze u stanice, što indirektno dovodi do pojačavanja glukoneogeneze u jetri. Sve to pridonosi povećanju razine glukoze u krvi, odnosno hiperglikemiji. S porastom stupnja inzulinske rezistencije, sve je veći porast razine glukoze u krvi, zbog čega nastaje kompenzatorna hiperinzulinemija. Nažalost, ona može djelovati samo kratkotrajno, dok ne dođe do potpunog iscrpljivanja funkcije β-stanica gušterače. Ispočetka je prisutna poremećena tolerancija glukoze, a potom nastaje dijabetes tip II (9).

2.3.3. **DISLIPIDEMIJA**

Uz pretilost i inzulinsku rezistenciju, dislipidemija je obilježje metaboličkog sindroma, koje uključuje povećanu razinu slobodnih masnih kiselina, apolipoproteina B (ApoB), povišene razine triglicerida (hipertrigliceridemija) i LDL kolestreola, a snižene razine HDL kolesterola. U podlozi ovog stanja također se nalazi inzulinska rezistencija, zbog koje dolazi do pojačanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina iz adipocita. One u jetri dovode do sinteze VLDL-a, što smanjuje vrijednosti HDL-a (9).

2.3.4. **HIPERTENZIJA**

Bolesnici s inzulinskom rezistencijom češće obolijevaju od esencijalne hipertenzije. U 85% slučajeva metaboličkog sindroma nalazimo prisutnu hipertenziju (14). Glavni uzrok hipertenzije čine inzulinska rezistencija i pretilost (15). Povezanost inzulina s razvojem hipertenzije očituje se u njegovom učinku na pojačanje apsorpcije natrija u bubrezima (aktivacija RAAS) i stimulaciju simpatičkog živčanog sustava. Osim toga, inzulin djeluje na transport kationa u stanicima, čime nastaje povećana osjetljivost glatkih mišićnih stanica krvih žila na vazopresore (noradrenalin i angiotenzin). U normalnim uvjetima inzulin pridonosi i vazodilataciji, zbog istovremenog otpuštanja dušikova oksida uz lučenje inzulina, što nije primjećeno u pretilih osoba s inzulinskom rezistencijom (16). Također, djeluje kao čimbenik rasta, uzrokujući hipertrofiju i suženje lumena krvnih žila (9).

2.3.5. **UPALNA ZBIVANJA**

Stanice masnog tkiva su metabolički aktivne, što rezultira povećanjem proupalnih, a snižavanjem protuupalnih faktora. Kod osoba s metaboličkim sindromom prisutne su povišene koncentracije proupalnih citokina (IL-1, IL-6, TNF-α), CRP i leptina, a snižene su razine adiponektina, koji je protuupalni citokin. Adiponektin, osim toga, ima ulogu u povećanju osjetljivosti stanica na inzulin (3).

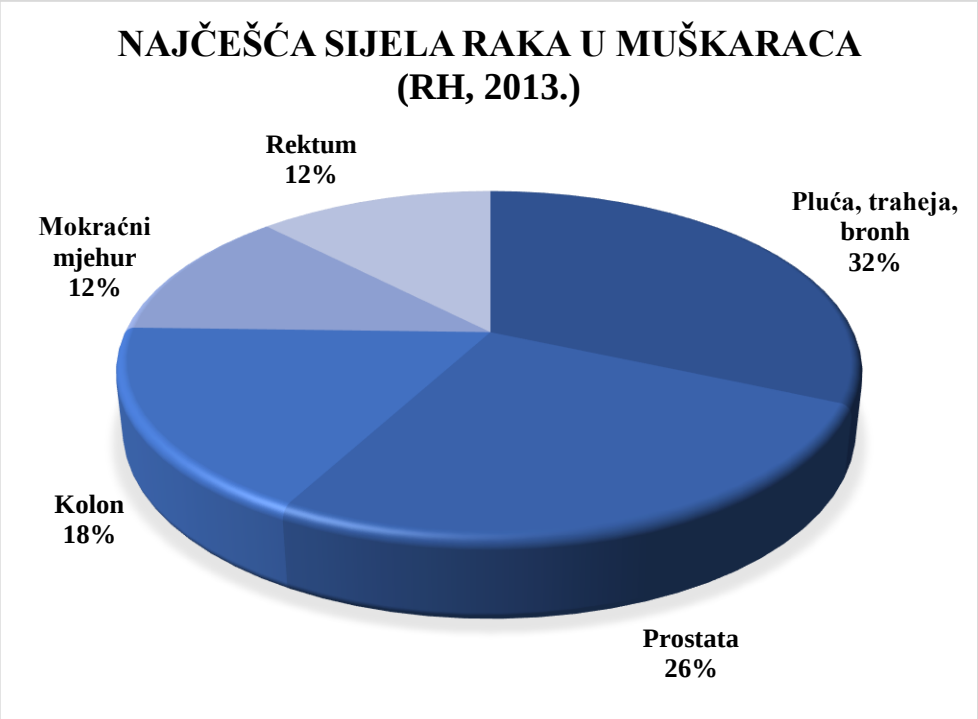
3. METABOLIČKI SINDROM I ZLOĆUDNE BOLESTI – MEHANIZMI KARCINOGENEZE

Studije pokazuju kako postoji poveznica između metaboličkog sindroma i zloćudnih bolesti. Metabolički sindrom i njegove komponente povezane su kako s povećanim rizikom za razvoj raka, tako i s etiologijom i progresijom nekih zloćudnih bolesti, a mogu utjecati i na lošiju prognozu u nekih karcinoma (3). Ono što je još zanimljivije jest da se metabolički sindrom povezuje s razvojem upravo onih karcinoma koji su u populaciji najčešći.

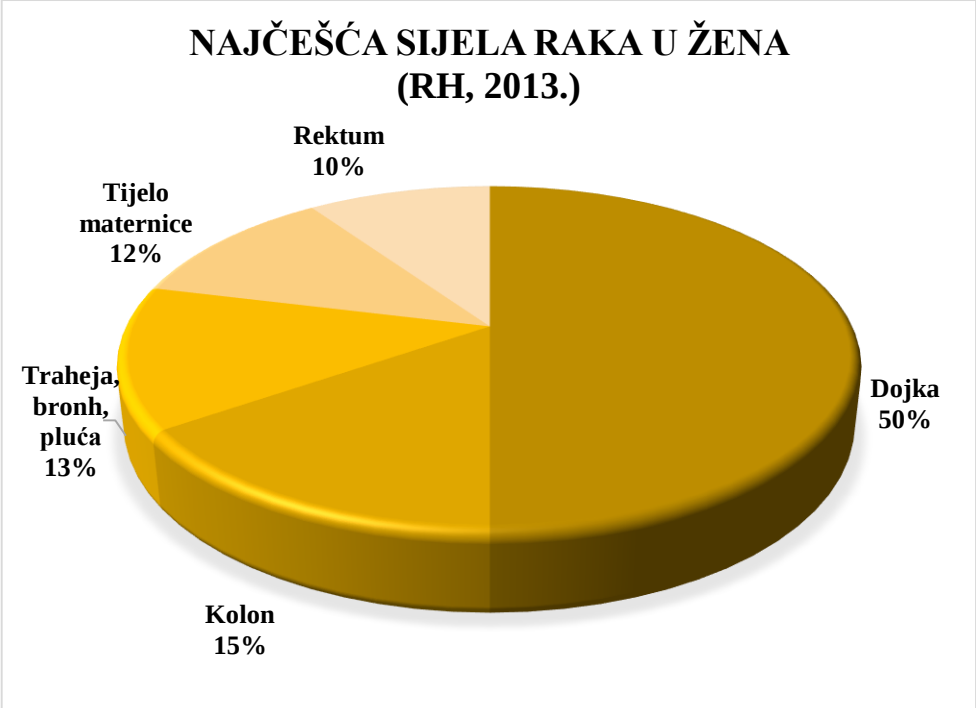
Molekularni mehanizmi koji objašnjavaju ovu povezanost mogu se podijeliti u dvije velike skupine: utjecaj pretilosti, i s njom povezanog stanja kronične upale niskog intenziteta s posljedičnim stvaranjem citokina, adipokina i hormona, te utjecaj inzulinske rezistencije, i s njom povezanih povišenih razina inzulina i inzulinu sličnog faktora rasta. Konačni ishodi ovih poremećaja povezuju se s procesima koji sudjeluju u karcinogenezi: stimulacijom staničnog ciklusa, pojačanom proliferacijom i rastom stanica, povećanjem preživljenja stanica i inhibicijom apoptoze te stimulacijom angiogeneze.

Važno je poznavati ove mehanizme, kako bi se prvenstveno prevencijom, a onda i terapijski moglo pristupiti zloćudnim bolestima iz perspektive metaboličkog sindroma.

Prema najnovijim podacima (2013. godina) u Republici Hrvatskoj najčešća sijela raka u muškaraca su: pluća, traheja i bronh, prostata, kolon, mokraćni mjehur i rektum, a kod žena: dojka, kolon, traheja, bronh i pluća, tijelo maternice i rektum (1). Podaci na svjetskoj razini također se mnogo ne razlikuju.



Slika 2: Najčešća sijela raka u muškaraca (RH, 2013.)[1]



Slika 3: Najčešća sijela raka u žena (RH, 2013.)[2]

[1], [2] Podaci: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., Bilten 38, Zagreb, 2015.

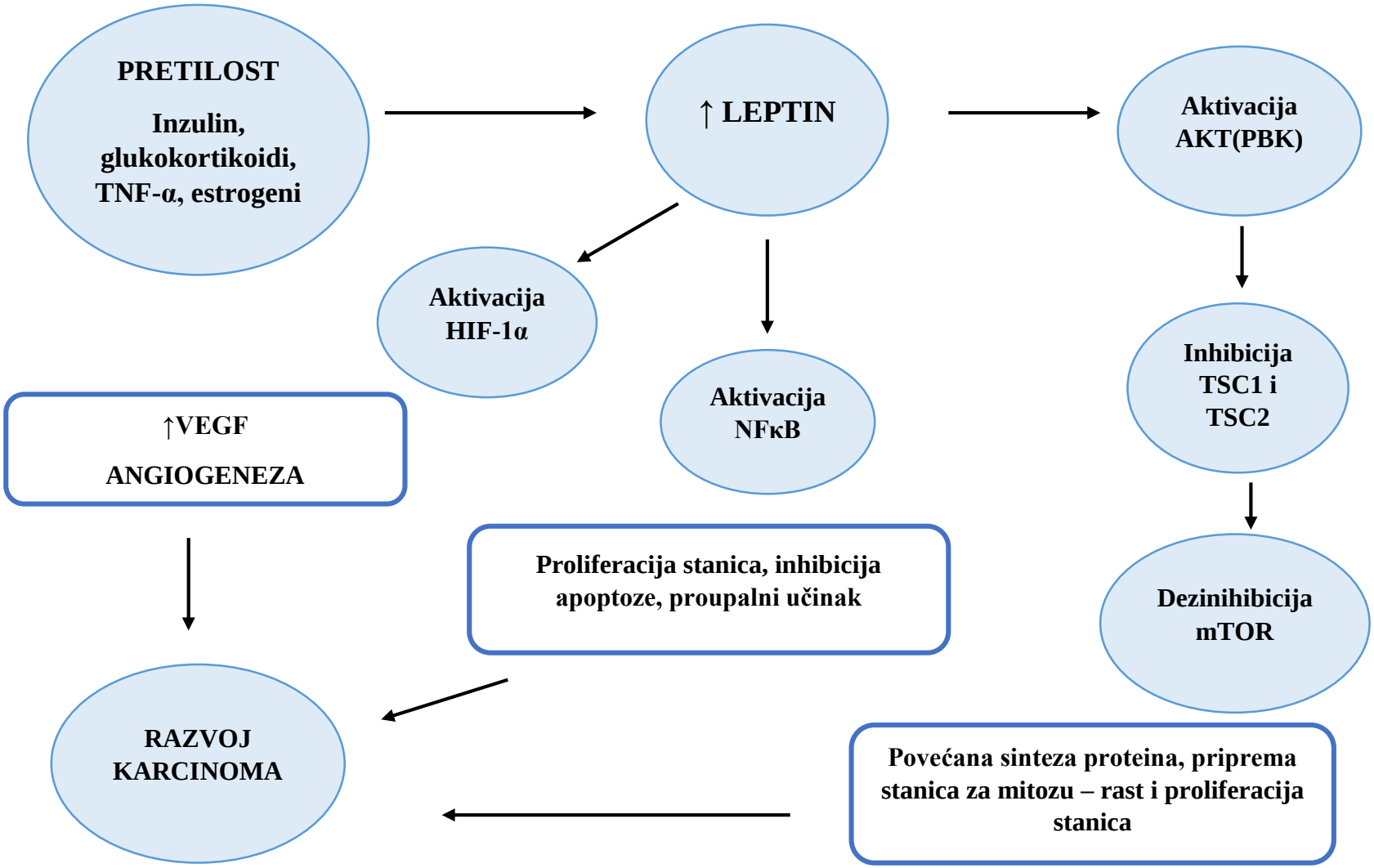
3.1. UTJECAJ PRETILOSTI NA KARCINOGENEZU

U posljednjih nekoliko desetaka godina, učestalost pretilosti je izrazito porasla. Tako je u SAD-u gotovo 35% odrasle populacije te 20% djece pretilo, odnosno imaju BMI ≥ 30 kg/m^2 (17). Među tom populacijom, njih oko 60% zadovoljava kriterije za dijagnozu metaboličkog sindroma (18). Masno tkivo ima glavnu ulogu u patofiziološkim procesima metaboličkog sindroma. Osim što je glavni organ pohrane i mobilizacije lipida, masno tkivo je aktivan endokrini organ koji luči medijatore mnogih procesa (19). U stanju pretilosti i metaboličkom sindromu prisutni su brojni poremećaji koje se dovodi u vezu s razvojem različitih kroničnih bolesti, uključujući kardiovaskularne, dijabetes tipa II., ali i zloćudne bolesti, odnosno karcinome. Najznačajniji među njima su poremećaji u razini cirkulirajućeg inzulina, raspoloživosti inzulinu sličnog faktora rasta (*engl. insulin-like growth factor, IGF*), adipokina (leptin i adiponektin), upalnih faktora (citokina) te čimbenika povezanih s vaskularnim integritetom (faktor rasta vaskularnog endotela, *engl. vascular endothelial growth factor, VEGF* te inhibitor aktivatora plazminogena, *engl. plasminogen activator inhibitor, PAI-1*) (20, 21). Upravo ovi medijatori glavne su poveznice metaboličkog sindroma i razvoja karcinoma. Njihova uloga očituje se u procesima signalizacije rasta, upale i angiogeneze, a posredovani su komunikacijom između makrofaga, adipocita i endotelnih stanica.

Podaci pokazuju kako se od ukupnog broja smrti od karcinoma njih 14% u muškaraca i 20% u žena može pripisati prekomjernoj tjelesnoj masi i pretilosti (22). U muškaraca pretilost je povezana s povećanom smrtnošću od karcinoma prostate i želuca, a u žena karcinoma endometrija, vrata i tijela maternice, karcinoma jajnika i dojke (u postmenopauzi). Za oba spola vrijedi povezanost s povećanom smrtnošću od karcinoma bubrega, kolona, jednjaka, gušterače, žučnog mjehura i jetre (22).

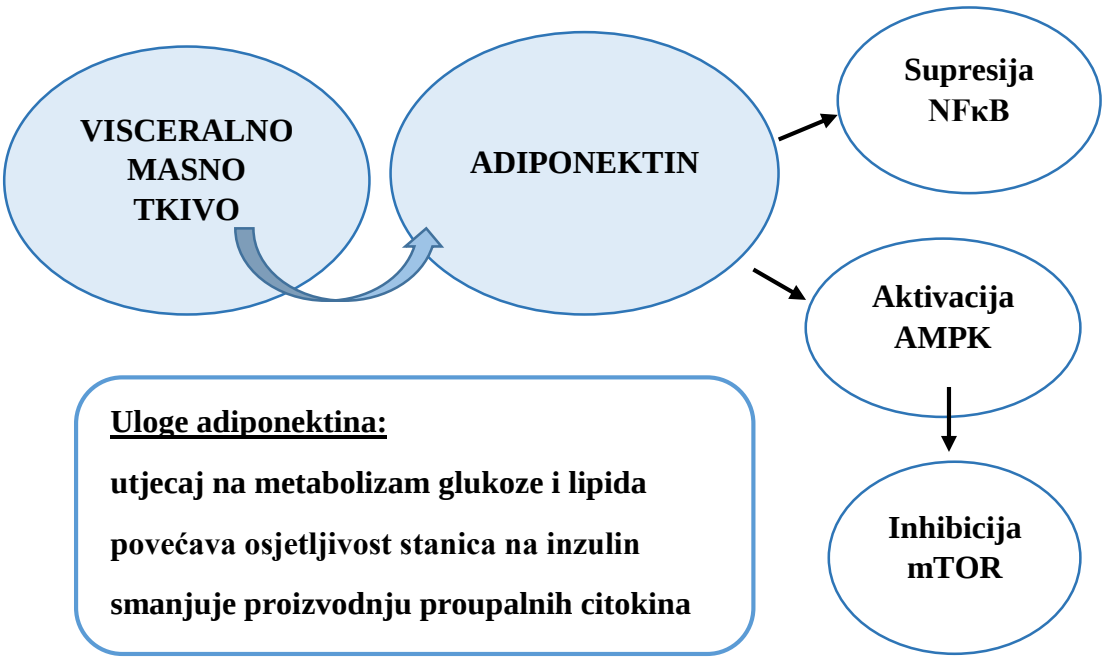
3.1.1. **LEPTIN I ADIPONEKTIN**

Leptin je važan hormon koji vezujemo uz pretilost. Glavni izvor leptina je masno tkivo, iako ga mogu izlučivati i stanice posteljice, jajnika, epitel tkiva dojke, skeletni mišići, želučane žljezdane stanice, koštana srž, hipofiza i jetra (23). Njegovom glavnom ulogom smatra se djelovanje na receptore u hipotalamusu, preko kojih izaziva osjećaj sitosti i djeluje na smanjenje apetita. U stanju pretilosti, masno tkivo prekomjerno proizvodi leptin, a istovremeno se javlja rezistencija na leptin u mozgu. Poznato je da izlučivanje leptina dodatno potiču inzulin, glukokortikoidi, TNF-α i estrogeni. Leptin ima izravan učinak na preiferna tkiva, djeluje na funkciju imunosnog sustava, proizvodnju citokina, angiogenezu, karcinogenezu i druge biološke procese (24). Mehanizam kojim leptin stimulira angiogenezu je pozitivan učinak na stvaranje VEGF, preko aktivacije transkripcijskih čimbenika HIF1-α (*engl. hypoxia-inducible factor 1-α*) i NFκB (*engl. nuclear factor κ-light chain enhancer of activated B-cells*) (25, 26). Osim toga, eksperimentalna istraživanja pokazuju kako je leptin odgovoran i za stimulaciju proliferacije stanica putem Akt (poznat i kao protein kinaza B (PKB), ima ulogu u mnogim staničnim procesima, kao što su prolifercija, apoptoza, transkripcija, migracija stanica) i mTOR (*engl. mammalian target of rapamycin*, također protein kinaza koja regulira proliferaciju, preživljenje, transkripciju stanica) signalnih puteva, za koje je dokazano da su aktivirani u tumorskim stanicama (8). Stoga, leptin smatramo bitnom molekulom u poticanju razvoja i progresiji karcinoma.

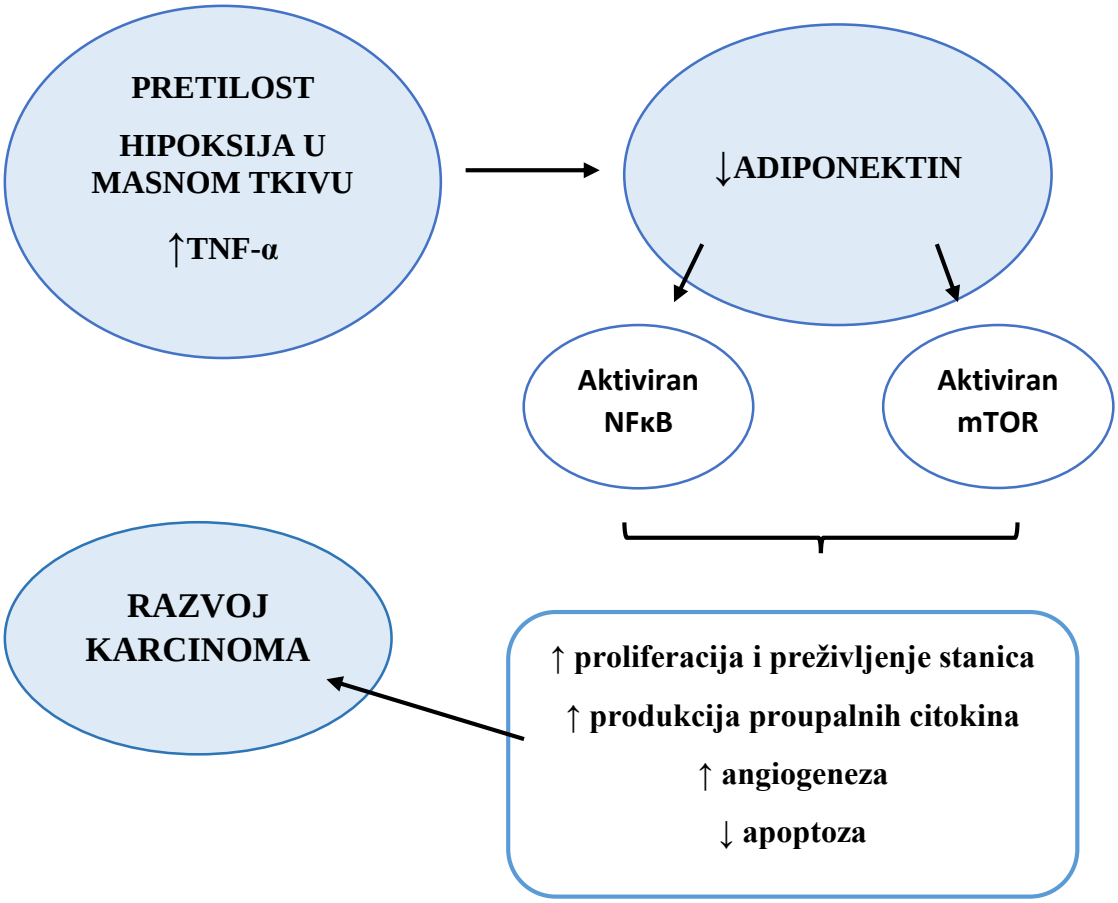


Slika 4: Uloga leptina u karcinogenezi

Adiponektin je proteinski hormon koji se otpušta iz adipocita visceralnog masnog tkiva. Uloge adiponektina su u prilagodbi metabolizma glukoze, povećanju oksidacije slobodnih masnih kiselina i osjetljivosti stanica na inzulin, te smanjenju proizvodnje proupalnih citokina (27). Za razliku od leptina, adiponektin je u negativnoj korelaciji s pretilošću. Dakle, njegove razine su u stanju pretilosti snižene. Gubitak tjelesne mase rezultira značajnim porastom koncentracije adiponektina u krvi (28). Smatra se kako do smanjenja proizvodnje adiponektina u pretilih osoba dolazi zbog hipoksije masnog tkiva, zbog koje se snižava razina mRNA odgovorna za sintezu ovog proteina. Osim toga na mRNA adiponektina negativno djeluje i TNF-α koji je povišen u ovim stanjima (29). Mehanizmi zbog kojih adiponektinu pripisujemo antitumorski učinak jesu protuupalno i antiproliferativno djelovanje. Ostvaruje ih povećanjem osjetljivosti na inzulin, smanjenjem raspoloživosti IGF-1 te posljedičnom dezinhibicijom apoptoze i smanjenjem proliferacije stanica. Na molekularnoj razini učinak postiže inhibicijom jezgrenog faktora NFκB, čime izaziva i smanjenje proizvodnje proupalnih citokina, aktivacijom AMP-aktivirane kinaze kojom dovodi do supresije signalnog puta mTOR, te putem PPAR-α (*engl. peroxisome proliferator-activated receptors*, jezgreni receptorski proteini koji djeluju kao transkripcijski čimbenici s ulogama u staničnoj diferencijaciji, razvoju i metabolizmu stanice te tumorigenezi) (8).



Slika 5: Uloge adiponektina u organizmu



Slika 6: Učinak smanjene razine adiponektina na karcinogenezu u metaboličkom sindromu

3.1.2. STANJE KRONIČNE UPALE NISKOG INZTENZITETA - PROUPALNI CITOKINI

Pretilost u metaboličkom sindromu može se okarakterizirati kao stanje kronične upale niskog stupnja. Glavne značajke su povećana razina cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina (katabolički proces lipolize u upali) i kemotaksija imunosnih stanica u masno tkivo (prvenstveno makrofaga) koje pridonose pojačanom stvaranju proupalnih medijatora (30, 31, 32). U masnom tkivu dolazi do hipertrofije postojećih adipocita i hiperplazije zbog stvaranja novih adipocita, a samim time povećava se i njihova potreba za kisikom. U takvom periodu rasta masnih stanica, difuzija kisika nije dostatna pa dolazi do hipoksije i nekroze toga tkiva. To rezultira oslobađanjem slobodnih masnih kiselina koje se odlažu u drugim tkivima. U jetri potiču stvaranje triglicerida i VLDL-a zbog čega nastaje pad razine HDL-a. Nastalo stanje

nazivamo dislipidemijom (33). Na periferiji masne kiseline pridonose povećanju inzulinske rezistencije (smanjuju osjetljivost inzulinskih receptora) čime izazivaju hiperglikemiju, a gušterača odgovara kompenzatornim lučenjem inzulina, što rezultira hiperinzulinemijom. Učincima inzulina na simpatički sustav i resorpciju soli u bubrezima potencira se nastanak hipertenzije. Također, slobodne masne kiseline sudjeluju i u aktivaciji signalnih puteva (NFκB) uključenih u proces karcinogeneze.

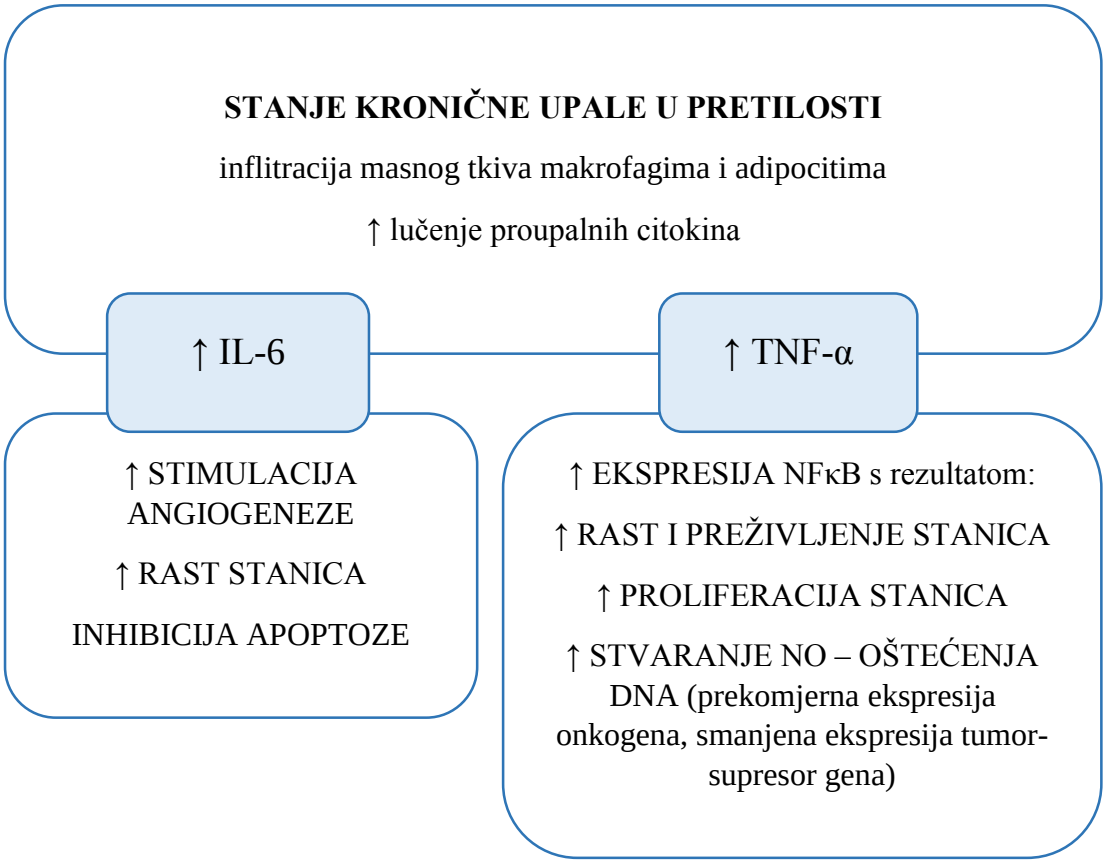
NFκB je transkripcijski faktor koji se nalazi u inaktivnom stanju u gotovo svim stanicam tijela. Aktiviraju ga virusni i bakterijski antigeni, čimbenici rasta, upalni čimbenici (IL-1, IL-6, TNF-α), a odgovoran je za indukciju ekspresije gena povezanih s proliferacijom stanica, inhibicijom apoptoze, poticanjem upale i angiogeneze. Njegova aktivacija zajednička je značajka mnogih tumora, a ujedno je povezana s inzulinskom rezistencijom, hiperinzulinemijom, hiperleptinemijom i povišenim razinama IGF-1 (34).

Prethodno opisana hipoksija u masnom tkivu pogoduje i lučenju brojnih medijatora (citokina) kako bi se, između ostaloga, stimulirala angiogeneza unutar masnog tkiva. Među citokinima koje proizvode adipociti, najbrojniji su TNF-α, IL-6, IL-8, MIP-1 (*engl. macrophage inflammatory protein-1*), MCP-1 (*engl. monocyte chemoattractant protein-1*). Ovi citokini, u metaboličkom sindromu, pridonose inzulinskoj rezistenciji te povećavaju razinu cirkulirajućih triglicerida (34).

Važno je napomenuti kako se u nekim tkivima, kronična upala pokazala kao prekursor u razvoju invazivnih karcinoma, uključujući gastritis u karcinomu želuca, upalne bolesti crijeva u kolorektalnom karcinomu te pankreatitis u karcinomu gušterače (35, 36). Također, upalno stanje pogoduje razvoju karcinoma jednjaka i jetre, upravo zbog utjecaja na rast, apoptozu i proliferaciju tumorskih i stromalnih stanica.

IL-6 je citokin uključen u regulaciju imunosnog i upalnog odgovora, a njegova sekrecija povećana je u stanjima pretilosti i inzulinske rezistencije. Učinak IL-6 na karcinogenezu povezuje se s njegovom stimulacijom angiogeneze i rasta stanica te inhibicijom apoptoze (25, 26, 37). Istraživanja potvrđuju povišenu razinu IL-6 u karcinomima dojke i pluća (26). Uz IL-6, koji je glavni regulator njegove sinteze, u pretilosti i metaboličkom sindromu povišene su razine C-reaktivnog proteina (CRP), koji se također pokazao povezanim s razvojem karcinoma (25). CRP je protein akutne faze, čiji je glavni izvor jetra. Koristi se kao „marker“ upale, infekcija i oštećenja tkiva. Vezuje se za molekule koje sadrže fosfokolin – izražen na oštećenim stanicama i nekim bakterijama. Sudjeluje u aktivaciji sustava komplementa. U 35% pretilih muškaraca i 60% pretilih žena povišene su razine CRP-a (38).

TNF-α je još jedan u nizu proupalnih citokina s povišenim vrijednostima u pretilosti. Osim adipocita, luče ga i makrofazi koji infiltriraju masno tkivo. Induktor je apoptoze, a ima uloge i u nekrozi stanica, inhibiciji tumorigeneze i smanjenju apetita (25, 26). Može aktivirati NFκB, što ga dovodi u vezu s razvojem karcinoma. NFκB, osim prethodno opisanih učinaka, sudjeluje i u indukciji otpuštanja dušičnog oksida (NO), koji može izazvati brojna oštećenja DNA (delecije, frame-shift mutacije, lom lanca, kromosomske aberacije). Te promjene DNA molekule, ako se dogode u regijama onkogena i tumor-supresor gena, mogu biti ishodištem karcinogeneze.



Slika 7: Uloga kronične upale niskog intenziteta u karcinogenezi

3.1.3. **PPAR**

PPAR (*engl. peroxisome proliferator-activated receptors*) spominju se kao još jedna potencijalna poveznica metaboličkog sindroma i razvoja karcinoma. PPAR pripadaju skupini jezgrinih hormonalnih receptora, a javljaju se u 3 podtipa: PPAR-α, PPAR-β (isto što i PPAR-δ) i PPAR-γ. PPAR-α sudjeluje u oksidaciji masnih kiselina u jetri, PPAR-β/δ potiče diferencijaciju keratinocita i pokazuje protumorski učinak. PPAR-γ je najvažniji u ovoj skupini, obzirom da smanjuje inzulinsku rezistenciju, potiče diferencijaciju masnog tkiva, i pokazuje antitumorski učinak (39).

Tablica 3: Učinci PPAR receptora u organizmu

PPAR-α	**PPAR-β/δ**	**PPAR-γ**
oksidacija masnih kiselina u jetri	diferencijacija keratinocita	smanjuje inzulinsku rezistenciju
	protumorski učinak	diferencijacija masnog tkiva
		antitumorski učinak

Citokini i medijatori upalnih puteva dokazano potiču stanične cikluse, dovode do gubitka tumor-supresorskih funkcija te stimuliraju ekspresiju onkogena, što sve vodi razvoju zloćudnih bolesti.

3.1.4. **ESTROGEN**

Metabolički sindrom stanje je koje pogoduje porastu koncentracije estrogena, koji je otprije poznat kao čimbenik razvoja nekih karcinoma. U pretilosti, kao komponenti metaboličkog sindroma, u adipocitima postoji prekomjerna aktivnost enzima aromataze. To rezultira povećanom sintezom estrogena. Sam enzim aromatazu dodatno stimuliraju leptin, inzulin, TNF-α te IL-6, za čije razine znamo da su povišene u pretilosti (40). Također, hiperinzulinemija i povišene razine IGF-1 doprinose porastu razine slobodnog estrogena,

smanjujući raspoloživost proteina koji veže spolne hormone (*engl. sex-hormone bindig protein, SHBP*). Estrogen djelujući preko svog receptora, te indukcijom ekspresije IGF-1R (IGF-1 receptor), aktivira MAPK (*engl. mitogen-activated protein kinase*) signalni put, čiji je konačni učinak proliferacija stanica te smanjenje stanične smrti (41).

3.2. UTJECAJ INZULINA I IGF-SUSTAVA NA KARCINOGENEZU

Inzulin je peptidni hormon, produkt β-stanica gušterače, koji se luči kao odgovor na povišenu razinu glukoze u krvi. Jedna od glavnih komponenti u podlozi metaboličkog sindroma jest inzulinska rezistencija. Mnogi čimbenici pridonose njezinom razvoju, a posebno se ističu povišene razine slobodnih masnih kiselina, brojni proupalni citokini prisutni u pretilosti zbog upale niskog intenziteta i snižene razine adiponektina. Hiperglikemija i inzulinska rezistencija povezane su s proizvodnjom drugih hormona s utjecajem na metabolizam, među ostalim i IGF-1.

IGF-1 je peptidni faktor rasta, koji se primarno izlučuje iz jetre na poticaj hormona rasta. Regulira rast i razvoj mnogih tkiva kao medijator hormona rasta koji stimulira proliferaciju i diferencijaciju stanica te sintezu proteina. U hiperinzulinemiji dolazi do povećane proizvodnje IGF-1 (42). U cirkulaciji je uobičajeno vezan na proteine koji vežu IGF (*engl. IGF binding proteins, IGFBP*), čime se kontrolira njegova raspoloživost te njegov učinak na rast i preživljenje. 99% cirkulirajućeg IGF-1 vezano je za ove proteine, a čak 80% za IGFBP-3. IGFBP-3, kao jedna od podvrsta proteina koji vezuju IGF, sprječava rast stanica i potiče apoptozu (43, 44). Učinak postiže povisujući razinu p53 (tumor-supresor gen i njegov produkt, istoimeni protein), a preko kojega može potaknuti apoptozu kao i preko aktivacije kaspaze-8 (45). Upravo zato, ovom vezujućem proteinu IGF-a pripisuje se antitumorski učinak. Pokazalo se kako su razine IGFBP snižene u hiperinzulinemiji. Stoga nastaje povećana razina slobodnog IGF-a, što dovodi do hiperstimulacije receptora. Dakle, hiperstimulacija receptora za inzulin i IGF, odnosno njihove previsoke vrijednosti povezuju se s nastankom karcinoma. Osim s nastankom, mogu biti povezane i s progresijom karcinoma.

U metaboličkom sindromu stoga, osim povišenog inzulina, nalazimo i povišene koncentracije IGF. Zbog učinka hiperglikemije na supresiju sinteze proteina koji veže IGF, ali i zbog pojačane ekspresije receptora za hormon rasta na hepatocitima, preko kojega se stimulira proizvodnja IGF. Povišene razine IGF utvrđeni su rizični faktor za mnoge vrste

karcinoma (46, 47). IGF-2 je primarno fetalni čimbenik rasta, ali mogu ga proizvoditi i odrasla tkiva (glavninu sintetizira jetra). Pojačana ekspresija IGF-2 proteina, također je povezana s razvojem karcinoma. Sudjeluje u signalizaciji mitotičkih puteva i dijeljenju stanica (25). U mnogim tumorima primjećena je povećana razina ovog proteina (48).

Zbog svega navedenoga, u metaboličkom sindromu receptori inzulina (IR) i IGF-1 (IGF-1R) su prekomjerno stimulirani (48, 49). Oba ova receptora su glikoproteini građeni od 4 podjedinice: dvije α – odgovorne za vezanje liganda, te dvije transmembranske β podjedinice koje imaju aktivnost tirozin kinaze u svom intracelularnom dijelu.

IR ima dva podtipa, IR-A i IR-B, koji se međusobno razlikuju po ulogama. Stimulacija IR-A receptora rezultira mitogenim odgovorom, a IR-B aktivacija je povezana s metaboličkim odgovorom na inzulin (ulazak glukoze u stanicu) (43). Preteženo se nalazi na hepatocitima, adipocitima i stanicama skeletne muskulature gdje sudjeluje u regulaciji metaboličkih procesa. IGF-1R je izražen na gotovo svim stanicama i homologan je IR. Zajedno mogu činiti heterodimere: IGF-1R/IR-A, IGF-1R/IR-B. Značajniji je IGF-1R/IR-A koji ima učinak u regulaciji proliferacije i preživljenja stanica. Sam IGF-1R ima jednak učinak. Osim inzulina, na ove receptore vežu se i ligandi IGF-1 i IGF-2.

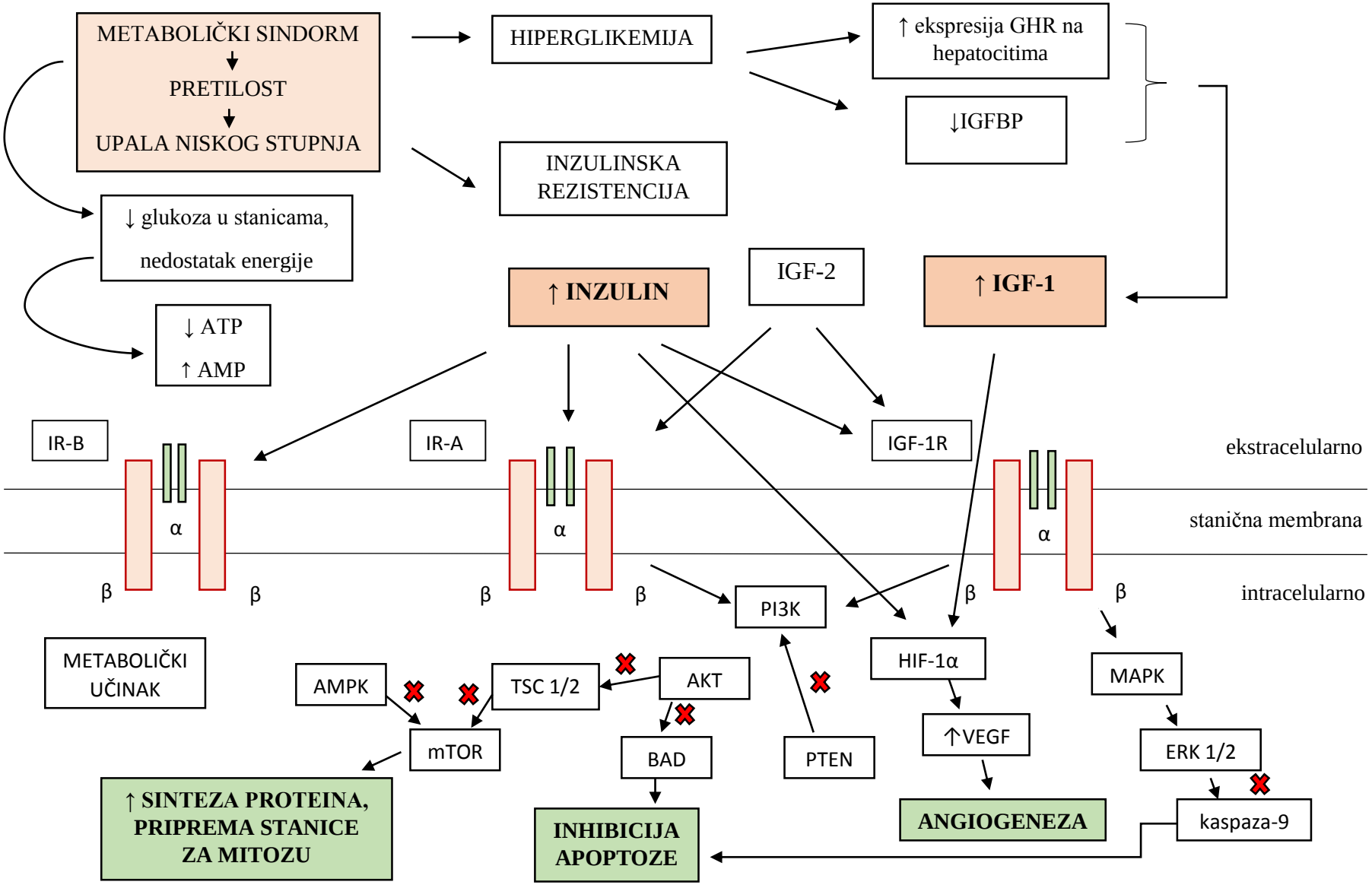
Vezanje liganda za receptore inzulinskog sustava dovodi do aktivacije dvaju glavnih signalnih puteva. Jedan je metabolički i antiapoptotički – PI3K signalni put, a drugi mitogeni MAPK signalni put. U prvome, vezanje liganda dovodi do aktivacije fosfoinozitid-3-kinaze (*engl. phosphoinositide-3-kinase, PI3K*), kojom se dalje inducira protein kinaza B (AKT). Ona je uključena u inhibiciju BAD, Bcl-2 asociranog promotora smrti (*engl. Bcl-2-associated death promoter*), a konačni ishod je inhibicija apoptoze (8). S druge strane, aktivacija AKT dovodi do inhibicije produkata tumor supresor gena - TSC1 i TSC2 (*engl. tuberous sclerosis complex 1/2*). To neposredno stimulira signalni put mTOR (25). Obzirom da mTOR regulira rast, proliferaciju i preživljenje stanica, prvenstveno kroz povećanje sinteze proteina i pripreme stanice za mitozu, ovo je mehanizam koji potencira karcinogenezu i utječe na razvoj karcinoma.

S druge strane, inzulinska rezistencija dovodi do smanjenog ulaska glukoze u stanice. To izaziva nedostatak energije u stanicama, što smanjuje razine ATP-a (adenozin-trifosfat), a povećava AMP (adenozin-monofosfat). AMP je u stanju aktivirati AMP-aktiviranu kinazu kojom dovodi do supresije signalnog puta mTOR, a samim time i sprječava sintezu proteina, rast stanica i proliferaciju (48). Poremećaj signalnog puta PI3K/AKT/mTOR jedan je od najčešće prisutnih u tumorskim stanicama (50). Tumor-supresor gen PTEN (*engl. phosphatase and tensin homolog*), drugi je najčešće mutirani tumor-supresor gen u humanim

karcinomima nakon p53. On ima antagonistički učinak na efekte koji se postižu preko PI3K, a njegova mutacija, izaziva pojačan rast stanica i smanjuje apoptozu (25, 43). Dakle, pojačana aktivnost signalnog puta PI3K/AKT/mTOR i smanjena aktivnost PTEN mogu rezultirati pojavom karcinoma. Drugi signalni put jest onaj MAPK, čija aktivacija završava izraženijom genskom ekspresijom i staničnom proliferacijom (25). Jedna od molekula u ovom signalnom putu, ERK 1/2, fosforilacijom kaspaze-9 (enzimi značajni za proces apoptoze) izaziva redukciju stanične smrti (41).

Sumarno, neregulirana prekomjerna stimulacija IGF-1R i hibridnog receptora IGF-1R/IR-A zbog visokih razina inzulina, IGF-1 i IGF-2 u metaboličkom sindromu, smanjuje apoptozu, ima proliferativni učinak na stanice i pojačava sintezu proteina (8). Time se ostvaruje poveznica metaboličkog sindroma i razvoja te progresije jednom nastalih zloćudnih bolesti.

Visoke razine inzulina i IGF-a potiču i aktivaciju HIF-1α (*engl. hypoxia-inducible factor 1-α*), transkripcijskog čimbenika koji je odgovoran za stimulaciju angiogenze. Time inzulin i IGF- sustav dodatno utječu na razvoj karcinoma. Razine HIF-1α su često poviše u solidnim tumorima (25).



Slika 8: Uloga inzulina i IGF-a u karcinogenezi

4. NAJČEŠĆA SIJELA RAKA POVEZANA S METABOLIČKIM SINDROMOM

4.1. Karcinom dojke

Karcinom dojke najčešća je maligna bolest u žena u svijetu. U zemljama zapadnog svijeta rizik za obolijevanje od karcinoma dojke iznosi 12% za svaku ženu (51). Proteklih nekoliko godina mnogo se proučava povezanost pretilosti, fizičke aktivnosti, prehrane i rizika za razvoj karcinoma dojke. Metabolički sindrom pokazao se rizičnim čimbenikom za razvoj postmenopauzalnog karcinoma dojke. Osim toga prisutnost metaboličkog sindorma može biti povezana s lošijom prognozom u pacijenata s već dijagnosticiranim karcinomom dojke (8). Pokazano je da je smrtnost bila povećana u žena starijih od 60 godina, dok se za mlađe nije utvrdila ta povezanost (52). Metabolički sindrom bio je povezan s povećanjem rizika za obolijevanje od 52% bolesnica, a redoslijed komponenti metaboličkog sindroma prema jačini utjecaja jest: dislipidemija, BMI i povećan opseg struka, inzulinska rezistencija i hiperglikemija, te hipertezija (53, 54).

Studije su pokazale kako prekomjerna tjelesna masa i pretilost mogu biti povezane s umjereno povišenim rizikom za razvoj karcinoma dojke u postmenopauzi. Značajnijim se ističe povećanje tjelesne mase i nakupljanje masnog tkiva u odrasloj dobi, od 18 do 50-60 godina (55). Veći rizik uočen je za razvoj karcinoma dojke sa pozitivnim hormonskim receptorima i u žena koje nikada nisu koristile hormonsku terapiju u menopauzi (56). Nasuprot tome, neka istraživanja su pokazala kako pretilost (povišen BMI) može biti povezana s nižim rizikom za razvoj premenopauzalnog karcinoma dojke (56, 57).

Mehanizmi koji objašnjavaju moguću povezanost prekomjerne tjelesne mase i karcinoma dojke jesu povećane razine estrogena u pretilih (veća konverzija androgena u estrogene u perifernom masnom tkivu), koji mogu utjecati na rast tkiva s estrogenim receptorima, a tako i pospješiti rast karcinoma (55). Osim povećane proizvodnje estrogena, njegova bioraspoloživost dodatno raste i zbog smanjene sinteze SHBP. Drugi mehanizmi uključuju inzulinsku rezistenciju i povećanje aktivnosti inzulin/IGF-1 sustava koji za konačni ishod imaju pozitivan proliferativni učinak na epitelne stanice dojke, a jednako tako i antiapoptotički učinak (58).

4.2. Karcinom endometrija

Pod povišenim rizikom za obolijevanje od karcinoma endometrija su starije žene s metaboličkim sindromom (59). Smatra se da najveći rizik u metaboličkom sindromu nosi pretilost (i uz nju vezane povišene razine estrogena), ali postoji utjecaj i ostalih faktora – hipertenzije, povišenih triglicerida, hiperglikemije. Pokazano je da, neovisno o pretilosti kao zasebnom entitetu, metabolički sindrom može povećati rizik endometrijskog karcinoma za 17-21% (ovisno o definicijama metaboličkog sindroma – ATP III/IDF) (57).

4.3. Kolorektalni karcinom

Kolorektalni karcinom je treći po učestalosti među svim zloćudnim bolestima u svijetu. U 2012. godini bilo je dijagnosticirano 1.4 milijuna novih slučajeva (60).

Studije su pokazale da metabolički sindrom sa svojim sistemnim učincima i hormonalnim efektima može povećati rizik razvoja i progresije kolorektalnog karcinoma (61, 62). Pokazano je da incidencija kolorektalnog karcinoma korelira s brojem pozitivnih komponenti metaboličkog sindroma, a posebno se značajnim ističu BMI, opseg struka, razine lipida i glukoze u plazmi (63). Pretilost se ističe kao najznačajniji faktor utjecaja (64). Djeluje preko razvoja kronične upale i proupalnih citokina koji imaju direktan učinak na rast tumorske mase (62). U oboljelih od kolorektalnog karcinoma dokazane su povišene razine leptina i snižene razine adiponektina (65, 66). Također, utjecaj na karcinogenezu imaju i dislipidemija te inzulinski i IGF-1 učinak na rast (stimulacija proliferacije i redukcija apoptoze) i metabolički efekti. Maligne stanice kolorektalnog karcinoma prekomjerno eksprimiraju IGF-1 receptore što objašnjava ovu poveznicu.

Metaanaliza istraživanja povezanosti metaboličkog sindroma i razvoja pojedinih karcinoma dovela je do zaključka kako je u Europskoj populaciji povezanost metaboličkog sindroma i kolorektalnog karcinoma jača kod žena nego muškaraca (62).

4.4. Karcinom prostate

U 2012. godini zabilježeno je 1.1 milijun novih slučajeva karcinoma prostate, što ga čini jednim od naučestalijih karcinoma solidnih organa i drugim vodećim uzrokom smrti od karcinoma (67).

Kako trećinu svjetske populacije karakterizira prekomjerna tjelesna masa i pretilost, a uz nju često vezujemo i ostale komponente metaboličkog sindroma (hipertenzija, dislipidemija, hiperglikemija), očigledna je raširenost metaboličkog sindroma u populaciji. Postoje podaci koji potvrđuju povezanost komponenti metaboličkog sindroma s razvojem, progresijom i ishodom karcinoma prostate (68). Mehanizmi ove povezanosti nisu još u potpunosti razjašnjeni, ali svakim danom postaju sve bolje istraženi (69). Istraživanja *in vitro* i eksperimenti na životinjama pokazali su kako metabolički sindrom potiče preživljenje stanica, mitogenezu, metastaziranje i rezistenciju na terapiju preko brojnih unutarstaničnih odgovora. Promjene u razini cirkulirajućih hormona također pridonose agresivnosti karcinoma prostate (68).

Povišen BMI, kao mjera pretilosti, nosi povišen rizik za različite karcinome uključujući karcinom dojke, jajnika, kolorektalni, bubrega i endometrija (70, 71). Pokazano je kako muškarci s metaboličkim sindromom mogu imati veću sklonost razvoju karcinoma prostate u ranijoj dobi i razvijaju agresivniji tip karcinoma (72). Ipak postoje studije koje su proturiječne i ne potvrđuju ovu povezanost (73). No, ovi kontradiktorni podaci mogu se pripisati sniženim razinama PSA (*engl. prostate specific antigen*) zbog niskog testosterona u metaboličkom sindromu, a i povećanoj prostati u pretilih osoba što može rezultirati većom pogreškom kod biopsije prostate, pa i slabijim otkrivanjem bolesti (74, 75, 76).

Od patofizioloških mehanizama koji su se pokazali najznačajnijima u razvoju karcinoma prostate jesu upravo pretilost sa svojim utjecajem na stanje kronične upale i poremećajem adipokina, te povišene razine inzulina i IGF-1. Zajedno pridonose aktivaciji kaskade signalnih puteva unutar stanica i time stimulaciji karcinogenih mehanizama (77).

4.5. Ostala sijela

Osim s opisanim zloćudnim bolestima, metabolički sindrom povezuje se i s brojnim drugim karcinomima. Prvenstveno je riječ o karcinomu gušterače, jajnika, mjehura i hepatocelularnom karcinomu (62, 77).

Sve ih povezuju već prethodno opisani mehanizme karcinogenze u metaboličkom sindromu – pretilost, inzulinska rezistencija, hipertenzija i dislipidemija sa svojim učincima unutar stanica i na sistemskoj razini.

5. ZAKLJUČAK

Metabolički sindrom i zloćudne bolesti, dva su klinička entiteta koje povezuju mnogobrojni molekularni mehanizmi. Možemo ih podijeliti u dvije velike skupine: utjecaj pretilosti te inzulinske rezistencije.

U stanju pretilosti i metaboličkom sindromu prisutni su brojni poremećaji koje se dovodi u vezu s razvojem različitih kroničnih bolesti. Za poticanje karcinogeneze najznačajniji su poremećaji u razini cirkulirajućeg inzulina, raspoloživosti inzulinu sličnog faktora rasta (*IGF-1*), adipokina (leptin i adiponektin), upalnih faktora (citokina) te čimbenika povezanih s vaskularnim integritetom (*VEGF, PAI-1*) (20, 19). Konačni ishodi ovih poremećaja povezuju se s procesima koji sudjeluju u karcinogenezi: stimulacijom staničnog ciklusa, pojačanom proliferacijom i rastom stanica, povećanjem preživljenja stanica i inhibicijom apoptoze te stimulacijom angiogeneze.

S druge strane, inzulinska rezistencija u metaboličkom sindromu dovodi do prekomjerne stimulacije inzulinskih (IR) i IGF-1 (IGF-1R) receptora (46, 47). Krajnji rezultati te neregulirane stimulacije (zbog visokih razina inzulina, IGF-1 i IGF-2 u metaboličkom sindromu) jesu smanjenje apoptoze, proliferativni učinak na stanice te pojačana sinteza proteina (8).

Metabolički sindrom povezuje se s povećanim rizikom razvoja kolorektalnog karcinoma, postmenopauzalnog karcinoma dojke, karcinoma endometrija, jajnika, mjehura, gušterače, jetre, dok za karcinom prostate postoje kontradiktorni podaci (78).

Poznavanje učinaka metaboličkog sindroma i razumijevanje mehanizama putem kojih njegove komponente djeluju važno je za shvaćanje metaboličkog sindroma kao rizičnog čimbenika zloćudnih bolesti. Takvim pristupom učinio bi se korak naprijed u prevenciji, ali i terapiji zloćudnih bolesti s kojima je metabolički sindrom povezan.

6. ZAHVALA

Zahvaljujem ponajprije mentorici, prof. dr. sc. Lidiji Beketić-Orešković, dr. med. na podršci, susretljivosti i dostupnosti tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji, roditeljima Ani i Josipu, sestri Emi i bratu Domagoju, koji su mi omogućili školovanje i pružili neizmjernu ljubav i podršku tijekom studija.

Hvala mom Mateu, na svoj ljubavi i na svemu što danas jesam zbog tebe.

Hvala mojim curama koje su ovih šest godina studiranja učinile lijepim i posebnim iskustvom. Hvala svim prijateljima koji su uvijek uz mene.

7. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013; Bilten 38, Zagreb, 2015.
2. WHO Database, [pristupljeno 16.5.2016.] Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
3. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. Metab Syndr Relat Disord. 2009; 7: 279-288
4. Lee L, Arrington Sanders R. Metabolic syndrome. Pediatr rev. 2012; 33(10): 459-468
5. Leko M. Metabolički sindrom [internet] 2015. [pristupljeno 16.5.2016.] Dostupno na: https://www.zdravobudi.hr/clanak/588/metabolicki-sindrom
6. O'Neil S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. Obesity reviews. 2015; 16: 1-12
7. Esposito K, Capuano A, Giugliano D. Metabolic sydrome and cancer: holistic or reductionist?. Endocrine. 2014; 45:362-364
8. Mendonca FM, Rodriges de Sousa F, Barbosa AL, i sur. Metabolic syndrome and risk of cancer: Which link?. Metabolism. 2014; http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.008
9. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, i sur. Interna medicina. Endokrini sustav, bolesti metabolizma i bolesti skeleta. Pretilost i metabolički sindrom. Zagreb: Naklada ljevak; 2008.
10. Tucak-Zorić S, Bilić Čurčić I, Mihalj H, i sur. Prevalence of metabolic syndrome in the Interior of Croatia: The Baranja region. Coll Antropol. 2008; 32:659-65
11. Deka R, Smolej Narančić N, Xi H, i sur. Metabolic Syndrome in the Island population of the Eastern Adriatic Coast of Croatia. Coll Antropol. 2008; 32:85-91
12. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ. 1995; 311:158-161
13. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to inuslin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006; 444:840-846
14. Sovers JR. Insulin resistance and hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004; 286:H1597-H1602
15. Duvnjak I, Bulum T, Metelko Z. Hypertension and the metabolic syndrome. Diabetol Croaat. 2008; 37:83-89

16. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest. 2000; 106:453-458
17. Flegal KM, Caroll MD, Ogden CL, i sur. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA. 2010; 303:235-241
18. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome base on a harmonious definition among adults in the US. J Diabetes. 2010; 2:180-193
19. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, i sur. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011; 11:85-97
20. Hursting SD, Berger NA. Energy balance, host-related factors, and cancer progression. J Clin Oncol. 2010; 28:4058-4065
21. Carter JC, Church FC. Obesity and breast cancer: The roles of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and plasminogen activator inhibitor-1. PPAR Res. 2009; 2009:345320
22. Calle EE, Rodrigez C, Walker-Thurmond K, i sur. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003; 348:1625-1638
23. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, i sur. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002; 26:1407-1433
24. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. J Clin Invest. 2011; 121:2087-2093
25. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. Int J Biol Sci. 2011; 7(7):1003-1015
26. Aballay LR, Enyard AR, Diaz MDP, i sur. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease and cancee in Sout America. Nutr Rev. 2013; 71:168-179
27. Vaiopoulos AG, Marinou K, Christodoulides C, i sur. The role of adiponectin in human vascular physiology. Int J Cardiol. 2012; 155:188-193
28. Coppola A, Marfella R, Coppola L, i sur. Effects of wight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women. Int J Cardiol. 2009; 134:414-416
29. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/ adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2002; 13:84-89
30. Harvey AE, Lashinger LM, Hursting SD. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1229:45-52

31. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P, i sur. Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. Cancer Prev Res (Phila). 2011; 4:329-346
32. Olefsy JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. Annu Rev Physiol. 2010; 72:219-246
33. Eckel RH, Alberti KGMM, Grundy SM, i sur. The metabolic syndrome. Lancet. 2010; 375:181-183
34. O'Rourke RW. Inflammation in the obesity-related diseases. Surgery. 2009; 145:255-259
35. Foltz CJ, Fox JG, Cahill R, i sur. Apontaneous inflammatory bowel dissease in multiple mutant mouse lines: association with colonization by Helicobacter hepaticus. Helicobacter. 1998; 3:69-78
36. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002; 420:860-867
37. Pais R, Silaghi H, Silaghi AC, i sur. Metabolic syndrome and ris of subsequent colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2009; 15:5141-5148
38. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, i sur. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA. 1999; 282:2131-2135
39. Sertznig P, Seifert M, Tilgen W. Present concepts and future outlook: function of peroxisome receptors (PPARs) for pathogenesis, progression, and therapy of cancer. J Pathol Ther. 2006; 1-12
40. Rose DP, i sur. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. Obes Rev. 2004; 5:153-156
41. Allan LA, Morrice N, Brady S, i sur. Inhibition of caspase-9 through phosphorylation at Thr 125 by ERK MAPK. Nat Cell Biol. 2003; 5:647-654
42. Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. Endocr Relat Cancer. 2012; 19:F27-45
43. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, i sur. Insulin resistance and cancer risk: an overview od the patogenetic mechanisms. Exp Diabetes Res. 2012; 2012:789174-789192
44. Struver SO, Kuper H, Tzonou A, i sur. Insulin-like growth factor 1 in hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancer in men. Int J Cancer. 2000; 87:118-121
45. Ingermann AR, Yang YF, Han J, i sur. Identification of a novel cell death receptor mediating IGFBP-3-induced anti-tumor affects in breast and prostate cancer. J Biol Chem. 2010; 285:30233-30246

46. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. Nat Rev Cancer. 2008; 8:915-928
47. Hursting SD, Smith SM, Lashinger LM, i sur. Calories and carcinogenesis: Lessons learned from 30 years of calorie restriction research. Carcinogenesis. 2010; 31:83-89
48. Gallagher EJ, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. Trends Endocrinol Metab. 2010; 21:610-618
49. Kaklamani VG, Wisinski KB, Sadim M, i sur. Variants of adiponectin (ADIPQQ) and adiponectin receptor 1 (AIPOR1) genes and colorectal cancer risk. JAMA. 2008; 300:1523-1531
50. Wong KK, Engelman JA, Cantley LC. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer. Curr Opin Genet Dev. 2010; 20:87-90
51. Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, i sur. Global burden of cancer. Lancet. 2012; 380:1840-1850
52. Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, i sur. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19:1737-1745
53. Hauner D, Hauner H. Metabolic syndrome and breast cancer: Is there a link?. Breast Care. 2014; 9:277-281
54. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, i sur. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. Annals of Oncology. 2011. doi: 10.1093/annonc/mdr025
55. Obesity and cancer risk. National Cancer Institute. [internet] 2012. [pristupljeno 16.5.2016.] Dostupno na: http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet
56. Reevs GK, i sur. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million women study: cohort study. BMJ. 2007; 335:1134
57. Ursin G, i sur. A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. Epidemiology. 1995; 6:137-141
58. Campagnoli C, Pasanini P, Peris C, i sur. Insuline-like growt factor I and breast cancer: epidemiological and clinical data. In Pasqualini JR (ed), Breast Cancer: Prognosis, treatment, and prevention. 2.izdanje. New York: Infroma Healthcare; 2008; 323-342

59. Whiteman H. Metabolic syndrome linked to increased risk of endometrial cancer. [internet] 2015. [pristupljeno 16.5.2016.] Dostupno na: http://www.medicalnewstoday.com/articles/287851.php
60. World Cancer Research Fund International [internet] [pristupljeno 16.05.2016.] Dostupno na: http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/colorectal-cancer-statistics
61. Uslu S, Kebapci N, Ozcelik E. Metabolic syndrome and colorectaln cancer: a review. Time Journal of Medical Sciences Report and Research. 2013; 1(1):001-009
62. Esposito K, Chiodini P, Colao A, i sur. Metabolic syndrome and risk of cancer: a sistematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2012; 35:2402-2411
63. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE. The metabolic syndrome and ris of colorectal cancer. Cancer. 2006; 107:28-36
64. Augustin H. Obesity and prostate cancer – An ambiguous relationship. Eur J Can. 2007; 43(7):1114-1116
65. Viardot A, Grey ST, Mackay F, i sur. Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization od effector T cells toward a T helper 2 phenotype. Endocrinology. 2007; 148:346-353
66. Evans C, Dalgleish AG, Kumar D. Review article: Immune supression and colorectal cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24:1163-1177
67. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, i sur. Global cancer statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2015; 65: 87–108. doi: 10.3322/caac.21262
68. Rhee H, Vela I, Chung E. Metabolic sydrome and prostate cancer: a review of complex interplay amongst various endocrine factors in the pathopysiology and progression of prostate cancer. Horm Canc. 2015. doi: 10.1007/s12672-015-0238-x
69. Zadra G, Photopoulos C, Loda M. The fat side of prostate cancer. Biochim Biophys Acta. 2013; 1831(10):1518-1532
70. Renehan AG, Tyson M, Egger M, i sur. Body mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008; 371(9612):569-578
71. Bhaskaram K, Douglas I, Forbes H, i sur. Body mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5,24 million UK adults. Lancet. 2014; 384(9945):755-765
72. Kane CJ, Basset WW, Sadetsky N, i sur. Obesity and prostate cancer clinical risk factors at presentation: data from CaPSURE. J Urol. 2005; 173(3):732-736

73. Haggstorm C, Stocks T, Nagel G, i sur. Prostate cancer, prostate cancer death, and death from other causes, among men with metabolic aberrations. Epidemiology. 2014; 25(6):823-828
74. Banez LL, Hamilton RJ, Partin AW, i sur. Obesity related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. JAMA. 2007; 298(19):2275-2280
75. Gunter JH, Lubik AA, McKenzie I, i sur. The interactions between insulin and androgens in progression to castrate-resistant prostate cancer. Adv Urol. 2012; 2012:248607
76. Freedland SJ, Platz EA, Presi JC, i sur. Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection. J Urol. 2006; 175(2):500-504
77. Fund WCR. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. 2.izdanje. City: American Institute for Cancer Research; 2007.
78. Harding J, Sooriyakumaran M, Anstey KJ, i sur. The metabolic syndrome and cancer: Is the metabolic syndrome useful for predicting cancer risk above and beyond its individual components?. Diabetes Metab. 2015; http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2015.04.006

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Rijeci 1. svibnja 1991. godine.

Od 1998. do 2006. godine pohađala sam Osnovnu školu „Pehlin“ u Rijeci. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja svirala sam klavijature, te se aktivno bavila rukometom, što sam nastavila i u srednjoj školi.

2006. godine upisala sam „Salezijansku klasičnu gimnaziju“ (klasični smjer) u Rijeci, koju sam završila 2010. godine, kada sam nagrađena za učenicu generacije. Sudjelovala sam na brojnim natjecanjima, među kojima i na državnom Natjecanju iz hrvatskog jezika, te sam bila glavna urednica školskog lista. Uz aktivno bavljenje sportom, bila sam i animator u župi, te stekla certifikat HBK.

2010. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu, te ga redovno i uspješno završavam. Tijekom studija završila sam „KPR-AVD tečaj prve pomoći“ u organizaciji StEPP-a te sudjelovala na 10. kongresu Croatian Student Summit (tema onkologija). Osvojila sam i 3. mjesto na Case Study Competition; natjecanju u rješavanju poslovnih slučajeva na Ekonomskom fakultetu u Zagrebu.

Od srednje škole primala sam stipendiju Grada Rijeke za darovite učenike i studente. Aktivno se služim engleskim jezikom, poznajem osnove njemačkog jezika, a od rada na računalu izdvajam naprednu uporabu MS Office alata. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.