

REVIEW ARTICLE
PRACA POGLĄDOWA**STEROIDY PŁCIOWE I ADIPOKINY U MĘŻCZYZN Z RAKIEM STERCZA I ICH POWIĄZANIA Z OTYŁOŚCIĄ I ZESPOŁEM METABOLICZNYM****SEX STEROIDS AND ADIPOKINES IN MEN WITH PROSTATE CANCER AND THEIR RELATIONSHIP WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME**

DOI: 10.36740/WLek202001134

Artur Borowski¹, Lucyna Siemińska²¹ŚLĄSKIE CENTRUM UROLOGII UROVITA, CHORZÓW, POLSKA²KATEDRA PATOFIZJOLOGII I ENDOKRYNOLOGII WYDZIAŁU LEKARSKIEGO Z ODDZIAŁEM LEKARSKO-DENTYSTYCZNYM ŚLĄSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO, ZABRZE, POLSKA**STRESZCZENIE**

Rak gruczołu krokowego jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem u mężczyzn na świecie, a w Polsce wśród mężczyzn chorujących na nowotwór stanowi drugą co do częstości przyczynę zgonów. Etiologicznie otyłość wiąże się z rakiem stercza. Podwyższone BMI koreluje z agresywną postacią choroby oraz z większym ryzykiem nawrotu i śmiertelności. Uważa się, że przyczyną są zaburzenia gospodarki hormonalnej, zwłaszcza w zakresie steroidów płciowych, przewlekły stan zapalny z nieprawidłowym wytwarzaniem adipokiny, oporność na insulinę z hiperinsulinemią oraz stres oksydacyjny. Wydaje się, że rozpoznanie zespołu metabolicznego może być przydatne w globalnej ocenie rokowania u pacjentów z rakiem stercza.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat powiązań pomiędzy otyłością i zespołem metabolicznym a steroidami płciowymi i adipokinami u mężczyzn z rakiem stercza.

SŁOWA KLUCZOWE: rak stercza, steroidy płciowe, adipokiny, otyłość, zespół metaboliczny

ABSTRACT

Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer among men in the world and in Poland it is the second cause of death in men suffering from cancer. Recent evidence suggests that obesity is associated with prostate cancer. Increased BMI correlates with aggressive disease and with higher risk of recurrence and mortality in prostate cancer patients. Obesity can promote the progression of prostate cancer through endocrine disturbances, mainly in sex steroids, through chronic inflammation resulting in altered production of adipokines, peripheral insulin resistance with hyperinsulinemia and oxidative stress. Diagnosis of metabolic syndrome can be used in the global assessment of prognosis in patients with prostate cancer.

The aim of the paper is to present current state of knowledge about connections between obesity, metabolic syndrome, sex steroids and adipokines in men with prostate cancer.

KEY WORDS: prostate cancer, sex steroids, adipokines, obesity, metabolic syndrome

Wiad Lek. 2020;73(1):180-187

WSTĘP**ETIOLOGIA RAKA STERCZA**

Rak stercza jest obecnie uznany za jeden z największych problemów medycznych na świecie. W Europie jest to najczęstszy nowotwór lity, rozpoznawany w 214 przypadkach na 1000 mężczyzn, przewyższając liczbę nowotworów płuc i jelita grubego [1]. Rak gruczołu krokowego jest drugą co do częstości przyczyną zgonów wśród chorób nowotworowych u mężczyzn [2]. W Polsce w 1985 roku stwierdzono 2010 nowych zachorowań, a w roku 2013 już 12162. W ciągu niespełna trzydziestoletniego okresu obserwacji wykrywalność raka stercza zwiększyła się

w naszym kraju o ponad 600% i obecnie jest on drugim najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn (15,5%) [3].

Etiologia raka prostaty jest niejednorodna. Do niemoodyfikowalnych czynników ryzyka należą: wiek, wywiad rodzinny oraz rasa. 87% zachorowań w Polsce występuje po 60. roku życia, a maksimum zachorowań obserwuje się po 75. roku życia (około 350 / 100 000) [4]. Analizując etiopatogenezę raka stercza, coraz większą uwagę zwraca się na modyfikowalne czynniki stylu życia, takie jak aktywność fizyczna i dieta. Wyższa częstość występowania raka stercza jest związana z modelem "zachodniego" stylu życia [5].

CEL

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat powiązań pomiędzy otyłością i zespołem metabolicznym a steroidami płciowymi i adipokinami u mężczyzn z rakiem stercza.

PRZEGŁĄD I DYSKUSJA**ANDROGENY**

Endogenny testosteron jest głównym regulatorem wzrostu i funkcjonowania stercza. Między 10. a 20. rokiem życia, podczas okresu znacznego wzrostu stężenia testosteronu, dochodzi do rozwoju prostaty. Za stężenie testosteronu we krwi odpowiedzialna jest przede wszystkim oś podwzgórze-przysadka-jądra/nadnercza, podlegająca mechanizmowi ujemnego sprzężenia zwrotnego. Stężenie testosteronu zależy także od masy tkanki tłuszczowej i jej funkcji. W komórkach prostaty testosteron redukowany jest pod wpływem 5-alfa-reduktazy do dihydrotestosteronu. Receptory androgenowe wiążą zarówno testosteron, jak i dihydrotestosteron, przy czym ten ostatni ma większe powinowactwo do receptorów [6]. Ciągłe badana jest rola testosteronu i dihydrotestosteronu (DHT) jako induktorów nowotworu stercza. Według Nishiyama i wsp. stężenie DHT w komórkach stercza nie koreluje z poziomem testosteronu w osoczu. U mężczyzn z rakiem prostaty po ablacji androgenowej wewnątrzsterczowy poziom DHT pozostaje na poziomie 25% stężenia wyjściowego. Dowodzi to roli konwersji hormonów nadnerczy w utrzymaniu lokalnego stężenia DHT [7, 8].

Androgeny uważa się za decydujący czynnik w rozwoju i wzroście komórek stercza, ale także w rozwoju raka gruczołu krokowego [9, 10]. Zależności pomiędzy rakiem stercza i stężeniami androgenów zostały opisane przez Hugginsa i Hodgesa już w latach 40. [11]. W pracy, za którą otrzymali w 1966 roku Nagrodę Nobla wykazali, że kastracja powoduje regresję raka stercza, natomiast testosteron jego progresję. Wnioski o androgenozależnym charakterze raka stercza spowodowały, że terapia antyandrogenowa stała się złotym standardem leczenia zaawansowanego i przerzutowego raka prostaty [12, 13]. Niestety, mimo uzyskania kastracyjnego poziomu testosteronu, rak stercza ulega progresji i przejściu w stadium opornego na kastrację nowotworu, po średnim okresie od 12 do 33 miesięcy [14]. Średnia przeżycia chorych z przerzutowym rakiem stercza, opornym na kastrację, została określona na nie więcej niż 25 miesięcy [15].

Pomimo teorii Hugginsa i Hodgesa na temat wpływu testosteronu na rozwój raka prostaty, większość prac oceniających prospektywnie i retrospektywnie powiązania raka prostaty ze stężeniami endogenego testosteronu, DHT lub wolnego testosteronu, nie wykazała statystycznie istotnych zależności [16]. Wyniki badań populacyjnych wskazują na to, że wysokie stężenia endogenego testosteronu nie zwiększają ryzyka raka gruczołu krokowego, a niskie stężenia testosteronu paradoksalnie kojarzą się z gorszym rokowaniem, z wyższym wskaźnikiem agresywności raka ocenianej w biopsji stercza za pomocą skali Gleasona oraz z większym ryzykiem nawrotu po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym [17]. W ostatnim czasie

teoria dotycząca kluczowej roli testosteronu w patogenezie raka stercza została zastąpiona przez koncepcję złożonych, hormonalnych oddziaływań, w których priorytetową rolę odgrywa estradiol, metabolit testosteronu, oddziałujący synergistycznie z leptyną i insuliną oraz SHBG. Wykazano, że pomiędzy sygnalizacją receptorów androgenowych i metabolizmem lipidów istnieją silne powiązania. Szybko rosnące komórki nowotworu wykazują zwiększone zapotrzebowanie na energię, którą uzyskują poprzez zwiększoną syntezę kwasów tłuszczowych i cholesterolu [18]. Badanie Gann i wsp. [19] sugeruje, że wysoki poziom testosteronu i niski poziom SHBG są związane ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty.

ESTROGENY

Zależności między testosteronem, estradiolem i częstością występowania raka stercza są przedmiotem wielu analiz. Zarówno w prawidłowej jak i w nowotworowej tkance stercza stwierdza się ekspresję receptorów estrogenowych. Sygnalizacja ER α sprzyja kancerogenezie, podczas gdy sygnalizacja ER β jest antyproliferacyjna, proapoptotyczna i ochronna [20, 21]. Estradiol powstaje w wyniku konwersji testosteronu, przy udziale kompleksu enzymatycznego aromatazy, związanego z cytochromem P450. Aromataza P450 jest obecna przede wszystkim w adipocytach, komórkach gruczołu krokowego i komórkach endotelialnych. Czynniki stymulującymi aktywność aromatazy są: wytwarzany w tkance tłuszczowej kortyzol, insulina, leptyna oraz wysokie poziomy glukozy [22]. Zwiększenie aktywności aromatazy pobudza produkcję estrogenów, które poprzez sygnalizację związaną z receptorami ER α , nasilają proliferację i wzrost komórek we wrażliwych tkankach. W efekcie przemian steroidów płciowych lokalne poziomy estrogenów w tkankach obwodowych mogą być wysokie. Należy zaznaczyć, że stężenie steroidów płciowych we krwi nie odzwierciedla w sposób prosty ich aktywności tkankowej. Wprawdzie wykazano istnienie powiązań pomiędzy polimorfizmami w obrębie genu CYP19 a stężeniem testosteronu, estrogenu i SHBG we krwi [23], to jednak miejscowe oddziaływanie steroidów zależy też w dużej mierze od gęstości i wrażliwości receptorów.

Udowodniono, że stan zapalny obecny w otyłości nasila aktywność aromatazy [24] oraz pobudza ekspresję CYP11B1 – enzymu, który indukuje niekorzystną hydroksylację estrogenów do karcynogennych pochodnych. Proces ten określany jest mianem adipogenotoksykozy [25].

CECHY KOMÓREK NOWOTWOROWYCH RAKA STERCZA

Komórki nowotworowe raka stercza charakteryzują się niekontrolowaną proliferacją, inwazyjnością i zdolnością do przerzutowania. Cechy te są wtórne do zmian w czynnikach wzrostu i ich receptorach oraz wewnątrzkomórkowych szlakach sygnalizacyjnych [26]. Komórki raka wykazują również odmienny metabolizm i mają inne zapotrzebowanie energetyczne w porównaniu do komórek zdrowych. Wyniki badań metabolicznych wykazały,

iz komórki raka prostaty charakteryzują się pobudzoną lipogenezą, cholesterologenezą i cyklem Krebsa. Najważniejszym z tych procesów wydaje się zwiększona lipogeneza, która przeprogramowuje metabolizm raka stercza. Kluczowym enzymem, którego wysoka ekspresja wyróżnia komórki raka prostaty, jest syntaza kwasów tłuszczowych FAS (*fatty acid synthase*). W kancerogenezie jest też aktywowany SREBP-1c, białko wiążące sekwencje odpowiedzi na sterole-1c (*sterol-regulatory-element-binding protein-1c*), który jest silnym stymulatorem lipogenezy. Synteza *de novo* kwasów tłuszczowych umożliwia komórkom nowotworowym proliferację, inwazję i przerzutowanie [27]. Markerami lipogenezy są cholina i octan, których analogi, czyli 11C-octan i 11C-cholina są wykorzystywane w technice PET do obrazowania zwiększonej aktywności proliferacyjnej, a tym samym w ocenie zaawansowania, prognozowania i monitorowania odpowiedzi na leczenie.

Nie do końca wiadomo, czy zaburzenia metaboliczne obecne w komórkach raka stercza są identyczne z uogólnionymi zaburzeniami w tkance tłuszczowej. Uważa się, że istotną rolę w etiopatogenezie raka stercza odgrywają różne zmiany w mikrośrodowisku, które wynikają z interakcji między komórkami nowotworowymi i zrębowymi [28]. W ostatnim czasie badania naukowe koncentrują się wokół cytokin, chemokin i adipokin, których stężenia w surowicy zmieniają się w otyłości i które korelują z obecnością i progresją raka prostaty.

STYL ŻYCIA, OTYŁOŚĆ I ZESPÓŁ METABOLICZNY JAKO CZYNNIKI ETIOLOGICZNE RAKA STERCZA

Rozwojowi raka prostaty oprócz nadmiernego gromadzenia tkanki tłuszczowej sprzyja nieprawidłowy styl życia. Prawdopodobieństwo rozwoju raka jest zwiększone u mężczyzn prowadzących niską aktywność fizyczną, palaczy tytoniu, spożywających duże ilości zwierzęcych tłuszczów nasyconych, czerwonego mięsa, jajek i cholicy. U tych samych mężczyzn stwierdzono również większe ryzyko postaci raka stercza o gorszym rokowaniu. Z kolei czynnikami o właściwościach protekcyjnych, oprócz zwiększonej aktywności fizycznej, są spożywanie dużych ilości ryb i warzyw, zwłaszcza pomidorów [29]. Badania sugerują, że ilość tłuszczu w diecie wpływa nie tylko na rozwój, ale też na stopień agresywności raka stercza [30].

Dane z piśmiennictwa sugerują, że dieta bogata w kwasy omega-3 istotnie zmniejsza objętość gruczołu krokowego i redukuje ekspresję makrofagów M1 i M2 oraz cytokin i chemokin CCL-2 [31], natomiast dieta o wysokim indeksie glikemicznym zwiększa ryzyko zachorowania na raka prostaty u mężczyzn [32].

Ogniwa łączące rodzaj diety i kancerogenezę pozostają w dużej mierze nieznane. Proponowane mechanizmy leżące u podstaw raka stercza indukowanego przez dietę wysokotłuszczową można podzielić na związane z sygnalizacją czynników wzrostu, metabolizmem lipidów, efektami prozapalnymi i modulacją hormonalną.

Chociaż dieta jest niezależnym czynnikiem ryzyka raka prostaty, to te same mechanizmy mogą wyjaśniać patofi-

zjologię nowotworzenia u pacjentów z nadwagą i otyłością [33]. Wykazano, że nadmiar tkanki tłuszczowej, która jest złożonym, aktywnym, hormonalnie i metabolicznie organem, etiologicznie wiąże się z około 20% wszystkich nowotworów [34]. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów nadwaga i otyłość są przyczyną 11% zachorowań na raka okrężnicy, 9% przypadków raka piersi, 39% raka trzonu macicy, 37% gruczolakoraka przełyku, 25% nowotworów nerki i 24% nowotworów pęcherzyka żółciowego [4]. Dane epidemiologiczne wskazują, że wzrost BMI tylko nieznacznie zwiększa ryzyko rozwoju raka prostaty, ale zależności te są wyraźniejsze w przypadku postaci zaawansowanych. Wykazano, że otyłość trzewna wiąże się z większym stopniem agresywności raka gruczołu krokowego i u osób otyłych częściej występują przerzuty oraz większa jest umieralność z powodu tego nowotworu [35, 36].

U osób otyłych częściej niż w ogólnej populacji występuje zespół metaboliczny. Wynika on z narastającej masy ciała, dysfunkcji tkanki tłuszczowej i oporności insulinowej. W badaniu Me-Can (*Metabolic Syndrome and Cancer Project*) przeprowadzonym na ponad 6,6 tys. mężczyzn z rakiem prostaty skojarzenie podwyższonego ciśnienia tętniczego oraz zaburzonych parametrów metabolicznych korelowało ze zwiększoną śmiertelnością z powodu tego nowotworu [37]. Wykazano, że osobnicy z zespołem metabolicznym nie tylko są narażeni na rozwój raka prostaty, ale też jelita grubego, piersi i endometrium [38]. Gomez i wsp. dowodzą, że zespół metaboliczny nie tylko zwiększa ryzyko występowania raka stercza, ale wiąże się z jego większą agresywnością [39].

Zasadniczym ogniwem łączącym otyłość, zespół metaboliczny i kancerogenezę są metaboliczne i endokrynologiczne następstwa nadmiernej akumulacji tkanki tłuszczowej. Steroidy płciowe oddziałujące na tkankę tłuszczową i metabolizowane w jej obrębie stanowią najpewniej czynniki zaangażowane w złośliwą transformację.

Insulinooporność występująca w zespole metabolicznym jest stanem zmniejszonej reaktywności tkanek na fizjologiczne poziomy insuliny. Na poziomie molekularnym oporność jest wywołana dysregulacją kaskady pobudzeń indukowanych przez insulinę. W oporności insulinowej zwiększa się produkcja IGF-1 i IGF-2 (insulinopodobnych czynników wzrostu typu 1 i 2), które aktywują receptor IRS-1, stymulują szlak sygnałowy MAPK (kinaza białkowa zależna od mitogenu), PKB i mTOR. W konsekwencji zwiększa się aktywność anaboliczna, antyapoptotyczna i mitotyczna komórek nowotworowych i stymulowane są nasilone podziały komórkowe. IGF-1 pobudza też aktywność genu Ras, który odgrywa dużą rolę na początkowych etapach kancerogenezy [40].

Wykazano, że otyłość, przewlekła hiperinsulinemia i insulinooporność sprzyjają rozwojowi raka prostaty. Duża prospektywna analiza wykazała, że wyższe stężenia peptydu C w surowicy były ściśle związane ze zwiększoną śmiertelnością u chorych z rakiem stercza [41], a wysoki poziom insuliny oraz aktywacja osi insulina i IGF-1/IGF-1R poprzez sygnalizację kinazy tyrozynowej zwiększały progresję

raka. Pobudzenie receptorów kinazy tyrozynowej skutkuje aktywacją kaskady białek wewnątrzkomórkowych i zmianą ekspresji genów syntezy białek [30].

Oporności insulinowej towarzyszy zmniejszona wątrobowa produkcja białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) i niskie stężenie testosteronu. U mężczyzn androgeny wpływają na masę tkanki tłuszczowej trzewnej, a więc niski poziom testosteronu może w konsekwencji doprowadzić do przyrostu masy i zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. W hipogonadyzmie męskim często występuje otyłość brzuszna, a suplementacja testosteronem zmniejsza masę tłuszczu [42, 43].

U osobników męskich testosteron i DHT hamują różnicowanie preadipocytów, a efekt jest najsilniejszy w tkance tłuszczowej trzewnej. Poza tym steroidy nasilają lipolizę zależną od katecholamin, regulują aktywność β -AR i α 2-AR, wpływają na aktywność PKC oraz drogi przekazywania MAPK i c-fos [44].

Androgeny swoje działanie wywierają poprzez jądrowe receptory androgenowe, aczkolwiek efekty niegenomowe również mają znaczenie. Testosteron podczas kontaktu z komórką tłuszczową zwiększa liczbę receptorów androgenowych. Receptory mogą też wiązać estradiol i progesteron, chociaż w dużo mniejszym stopniu. Receptory androgenowe są obecne w adipocytach, preadipocytach i w podścielisku. Testosteron poprzez receptory hamuje aktywność LPL i wychwyt WKT, a w rejonach trzewnych efekt ten jest najwyraźniejszy. Jednocześnie steroid pobudza aktywność HSL w adipocytach trzewnych i w efekcie lipolizę, zarówno podstawową, jak i stymulowaną katecholaminami [45].

U otyłych mężczyzn z opornością insulinową i hiperinsulinemią oraz z niskim stężeniem testosteronu, ryzyko raka stercza jest wyższe niż u mężczyzn z prawidłowym BMI. Boehm i wsp. [46] analizowali zależności między otyłością i słabo zróżnicowanym rakiem gruczołu krokowego. Autorzy wykazali, że pacjenci z podwyższonym obwodem w talii mieli częściej rozpoznawanego nisko zróżnicowanego raka stercza.

ADIPOKINY

Otyłość lub zespół metaboliczny mogą sprzyjać rozwojowi raka prostaty poprzez działanie adipokin [47].

ADIPONEKTYNA

Adiponektyna jest 30-kDa białkiem zbudowanym z dwóch domen o różnej strukturze: włóknistej podobnej do kolagenu i globularnej, homologicznej strukturalnie z kolagenem X, VIII oraz z czynnikiem dopełniacza C1q. Białko jest produkowane przez podobne, różniące się adipocyty, a ekspresja genu adiponektyny wzrasta podczas dojrzewania preadipocytów nawet 100-krotnie. Ekspresję genu adiponektyny pobudzają czynniki transkrypcyjne: SREBP-1c, C/EBP, PPAR.

Sekrecja nasila się również pod wpływem insuliny i IGF-1, które pobudzają SREBP-1c. Istotną rolę odgrywa rodzaj diety: dieta wysokotłuszczowa hamuje sekrecję adiponek-

tyny. Produkcję adiponektyny hamują glikokortykoidy, katecholaminy oraz cytokiny zapalne [48].

Korzystne efekty adiponektyny można podzielić na: metaboliczne, ogólne, naczyniowe i przeciwnowotworowe. Adiponektyna w mięśniach szkieletowych nasila ekspresję GLUT-4 i w konsekwencji wychwyt glukozy, a poprzez AMPK ułatwia przekazywanie sygnałów insuliny. W konsekwencji białko nasila wrażliwość na insulinę [49]. Adiponektyna zwiększa też ekspresję FAT, wychwyt i oksydację WKT oraz zmniejsza ilość odłożonych w mięśniach lipidów. W wątrobie działa synergistycznie z insuliną, bezpośrednio nasilając jej supresyjne działanie w zakresie produkcji glukozy oraz zwiększając magazynowanie glikogenu. Pod wpływem adiponektyny aktywowana jest AMPK i zmniejsza się aktywność enzymów odpowiedzialnych za glukoneogenezę. Redukcji ulega wychwyt kwasów tłuszczowych i gromadzenie TG. Adiponektyna hamuje w wątrobie glukoneogenezę, lipogenezę oraz zwiększa utlenianie kwasów tłuszczowych. W komórkach tłuszczowych adiponektyna nasila transport glukozy oraz hamuje lipogenezę podstawową i stymulowaną insuliną [50]. Oprócz właściwości przeciwcukrzycowych adiponektyna wykazuje efekty przeciwzapalne. Za pośrednictwem IL-2 adiponektyna hamuje aktywację komórek NK i limfocytów T oraz proliferację mielomonocytowych komórek progenitorowych. Białko indukuje wydzielanie cytokin przeciwzapalnych IL-10 i IL-1RA w monocytach, makrofagach i w komórkach dendrytycznych [51]. Adiponektyna wiąże się specyficznie z komórkami endotelium, a w przypadku jego uszkodzenia gromadzi się w przestrzeni subendotelialnej. Zmniejszenie stężenia adiponektyny jest silnie związane nie tylko z opornością na insulinę, otyłością i cukrzycą typu 2, ale także z większym ryzykiem różnych typów nowotworów [52].

W większości piśmiennictwa wykazano odwrotną korelację między adiponektyną a ryzykiem nowotworu gruczołu krokowego. Wiele prac dowodzi, że poziomy adiponektyny są niższe u pacjentów z rakiem stercza i odwrotnie proporcjonalne do stopnia zaawansowania tej choroby [52–54].

Badania *in vitro* wykazały, że adiponektyna hamuje wzrost i proliferację komórek raka stercza oraz antagonizuje proliferacyjne działanie leptyny i IGF-1 w niezależnym od androgenów raku gruczołu krokowego [55]. Tan i wsp. wykazali, że istotne obniżenie stężenia adiponektyny prowadzi do zwiększonej proliferacji komórek guza i inwazji [56]. Duże prospektywne badanie dotyczące poziomów adiponektyny w osoczu i ryzyka raka gruczołu krokowego wykazało, że mężczyźni z wyższymi stężeniami krążącej adiponektyny mieli zmniejszone ryzyko rozwoju słabo zróżnicowanego raka lub przerzutów [57]. Ponadto wykazano, że leczenie adiponektyną zmniejsza stres oksydacyjny w liniach komórkowych ludzkiego raka stercza, w sposób zależny od dawki [58]. Liczne dowody wskazują, że adiponektyna działa antyproliferacyjnie w komórkach raka prostaty, hamując proliferację komórek aktywowaną dihidrotestosteronem [59]. Wykazano, że nadekspresja adiponektyny w liniach komórkowych raka gruczołu krokowego hamuje proliferację komórek nowotworowych za

pośrednictwem mTOR [60]. Wreszcie, Gao i wsp. wykazali, że mikroRNA jest w stanie stymulować neoangiogenezę w tkankach raka prostaty poprzez obniżenie poziomu receptorów adiponektyny [61]. Kilka polimorfizmów genetycznych jest związanych z predyspozycją do zwiększonego ryzyka raka stercza. W metaanalizie 133 opublikowanych badań, warianty AdipoQ rs2241766 i AdipoR1 rs10920531 były związane z wyższym ryzykiem nowotworu gruczołu krokowego. Odwrotnie, wariant AdipoR1 rs2232853 wiązał się z mniejszym ryzykiem rozwoju tego typu nowotworów złośliwych [62]. Trzy powszechne polimorfizmy AdipoQ oceniono w dużej kohorcie pacjentów z miejscowym rakiem stercza, którzy przeszli radykalną prostatektomię. Allel rs182052 AdipoQ był związany zarówno z wyższym ryzykiem nawrotu biochemicznego, jak i obniżonym poziomem adiponektyny. Analiza wykazała, że korelacja ta była bardziej widoczna u pacjentów z brzuszłą otyłością [63].

Niedobór adiponektyny może więc być potencjalnym biomarkerem dla wczesnego wykrywania raka stercza. Zatem podniesienie poziomów adiponektyny u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego powinno stać się użytecznym celem terapeutycznym. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę fakt, że dane z piśmiennictwa wydają się czasami sprzeczne, konieczne są dalsze badania, zarówno epidemiologiczne, jak i eksperymentalne, w celu wyjaśnienia związku między adiponektyną, a rozwojem nowotworu gruczołu krokowego.

LEPTYNA

Białko leptyny pochodzące z adipocytów ma masę cząsteczkową 16 kDa i jest kodowane na długim ramieniu chromosomu 7 (7q32.1). Leptyna jest wydzielana do krwiobiegu i bierze udział w regulacji procesów energetycznych oraz fizjologicznej masy ciała. Wydzielanie leptyny jest większe w podskórnych komórkach tłuszczowych. Stwierdzono, że stymulacja leptyny działa prozapalnie przez indukcję cytokin takich jak TNF α , IL-1 i IL-6. Stężenie leptyny we krwi zależy od wielu czynników: TNF α , estrogeny, glikokortykoidy i agoniści PPAR γ stymulują, natomiast GH i androgeny hamują sekrecję hormonu. mRNA leptyny wzrasta pod wpływem insuliny i maleje wskutek aktywacji receptorów β 3-AR. Hiperleptynemia występująca w przypadku oporności receptorów na hormon – charakterystyczna dla osób otyłych może być powiązana z rakiem stercza poprzez proliferację komórkową drogą MAPK [64]. Leptyna stymuluje angiogenezę oraz ma wpływ na rozwój przerzutów nowotworowych. Wykazano, że leptyna działa bezpośrednio na komórki raka prostaty, regulując cykl komórkowy oraz przyczynia się do uwalniania VEGF [65]. Postawiono hipotezę, że obserwowany u otyłych pacjentów niski poziom adiponektyny, przy równoczesnym wysokim poziomie leptyny i rezystyny może zwiększać agresywność raka stercza [61]. Niektóre badania potwierdzają tę hipotezę, pokazując, że wysoki poziom leptyny może być skorelowany z wyższym stopniem złośliwości guza i stadiem guza, podczas gdy wysokie poziomy adiponektyny były związane z mniej agresywnym stopniem złośliwości

guza i stadium choroby [66]. Badania *in vitro* wykazują, że specyficzne polimorfizmy genetyczne leptyny i adiponektyny oraz ich receptorów są związane z progresją raka stercza poprzez nasilenie stanu zapalnego oraz zwiększoną angiogenezę [66].

REZYSTYNA

Gen rezystyny znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 19 (19p13). Ludzka rezystyna jest 10-kDa bogatym w cysteinę polipeptydem syntetyzowanym jako prekursor 108 aminokwasów zawierający sekwencję sygnałową 18 aminokwasów i region dojrzwały 90 aminokwasów. Jest ona głównie wydzielana przez adipocyty. Ludzka rezystyna stymuluje wydzielanie prozapalnych cytokin i chemokin, w tym TNF α i IL-2 oraz bierze pośredni udział w patogenezie insulinooporności i cukrzycy typu 2 u otyłych ludzi [67]. Rezystyna jest jednym z czynników wydzielanych przez tkankę tłuszczową powodujących zmianę metylacji DNA i ekspresję genów w tkankach obwodowych, prawdopodobnie wpływając na ekspresję mikroRNA (miR) [68]. Doprowadza to do złośliwej transformacji poprzez zaburzenie równowagi między miR przeciwnowotworowym i onkogennym. Odbywa się to poprzez pobudzenie nowotworowego miR i przez zahamowanie przeciwnowotworowego miR. Rezystyna indukuje niektóre onkogenne miR, które negatywnie wpływają na pewne supresory nowotworów, a zatem działają antyapoptotycznie i sprzyjają przeżyciu. W chorobach nowotworowych wysokie poziomy miR-21 są skorelowane ze słabym przeżyciem i gorszym rokowaniem [69]. Obecnie trwają badania nad stosowaniem różnych inhibitorów miR-21 jako leków przeciwnowotworowych [70]. Wykazano, że długotrwałe hamowanie miR-21 prowadzi do zmniejszenia otyłości [71]. Rezystyna nie tylko indukuje kilka onkogennych miR, ale także hamuje kilka przeciwnowotworowych miR, w tym miR-27b. miR-27b scharakteryzowano jako supresor dla kilku genów związanych z rakiem, w tym PPAR γ [72]. Udowodniono, że miR-27b współdziała z lekami przeciwnowotworowymi poprzez aktywację p53. W badaniach *in vitro* wykazano, że rezystyna odgrywa przyzwalającą rolę w proliferacji komórek raka prostaty [73], natomiast wciąż brakuje danych dotyczących stężeń rezystyny u pacjentów z rakiem stercza.

OMENTYNA

Omentyna jest adipokiną o masie 34kDa, wydzielaną głównie przez tkankę tłuszczową trzewną. Pierwszymi komórkami, w których wykazano występowanie omentyny były komórki Panetha, w których omentyna może wiązać się z elementami ściany komórkowej bakterii, stanowiąc w ten sposób element układu odpornościowego błony śluzowej jelita. Kolejne badania wykazały jej udział w zwiększeniu indukowanego przez insulinę wychwyty glukozy przez komórki tkanki tłuszczowej [74]. W tkance osób otyłych oraz chorych na cukrzycę typu 2 obserwuje się obniżenie ekspresji mRNA dla tego białka. Podobny spadek ekspresji wykazano w chorobie Crohna oraz w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Przeciwwzapalna rola omentyny polega na obniżeniu ekspresji białek CRP, TNF- α i jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-KB [74].

Podwyższone stężenia omentyny w osoczu obserwowano u pacjentów z rakiem okrężnicy [75] oraz u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego [76]. Fazeli i wsp. [75] podają, że średnie stężenie omentyny u chorych na raka okrężnicy wynosi 201.37 ng/ml, a u osób zdrowych 8,95 ng/ml. Wyniki te wskazują na znaczny wzrost stężenia tej adipokiny u pacjentów z chorobą nowotworową.

W badaniach *in vitro* wykazano, że podawanie omentyny do hodowli komórek raka wątrobowokomórkowego zwiększa ekspresję białka TP53, bez zwiększenia stężenia jego mRNA, co sugeruje, że wzrost stężenia tego białka może być związany z jego potranslacyjną modyfikacją (acetylacją). Wiadomo, że omentyna hamuje deacetylację białka TP53 poprzez inhibicję działania deacetylazy Sirt1 [77]. Być może wzrost stężenia omentyny opisywany w przypadku raka stercza i okrężnicy stanowi element mechanizmu obronnego organizmu skierowanego przeciwko komórkom nowotworowym. Niektórzy autorzy sugerują, że omentyna może wywierać stymulujący wpływ na progresję choroby nowotworowej poprzez szlak sygnalizacji Akt. Stymulacja proliferacji przez omentynę za pośrednictwem szlaku sygnałowego Akt odbywa się np. w osteoblastach [78].

Niejednoznaczne wyniki badań dotyczące wpływu tej omentyny na przebieg choroby nowotworowej mogą wynikać ze zróżnicowanego podłoża molekularnego poszczególnych nowotworów. Wyniki wielu autorów sugerują, że oznaczenie omentyny w osoczu może mieć znaczenie we wczesnym rozpoznawaniu raka stercza. Dalsze badania mogą w przyszłości dostarczyć nowych informacji na temat diagnozy i terapii raka gruczołu krokowego.

CHEMERYNA

Chemeryna jest adipokina wydzielaną przez adipocyty 3T3-L1, hepatocyty, komórki jelita cienkiego, nerek oraz trombocyty. Białko jest czynnikiem chemotaktycznym, wspomaga angiogenezę oraz wykazuje właściwości prozapalne. Bierze też udział w adipogenezie, regulacji metabolizmu tkanki tłuszczowej oraz powoduje infiltrację tkanki tłuszczowej przez makrofagi. Rozważana jest też rola chemeryny w kancerogenezie [79]. Wyższe stężenia chemeryny obserwowano u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w porównaniu do grupy kontrolnej [80], podobne różnice stwierdzono wśród chorych na raka żołądka i raka jelita grubego w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej [81]. Wprawdzie nie wykazano różnic w stężeniu chemeryny u mężczyzn z rakiem stercza w porównaniu do łagodnego przerostu prostaty, ale stężenie chemeryny korelowało ze stopniem złośliwości u pacjentów z rakiem [82]. Nieliczne doniesienia na temat chemeryny nie pozwalają jeszcze na jednoznaczne określenie roli adipokiny w patogenezie raka prostaty.

WNIOSKI

Procesy patofizjologiczne występujące w otyłości wpływają na agresywną i przerzutową postać raka stercza. Poznanie tych mechanizmów, a zwłaszcza zaburzeń w zakresie steroidów płciowych u osób otyłych, pozwoliłoby na lepsze

zrozumienie przyczyn kancerogenezy i na prognozowanie dalszego przebiegu choroby. W surowicy pacjentów z rakiem prostaty stwierdzono zmienione stężenia różnych adipokin, co sprawia, że mogłyby one stanowić laboratoryjne markery rozwijającego się nowotworu oraz mogłyby być wykorzystane do monitorowania raka stercza. Przy rozpoznaniu raka prostaty ocena profilu metabolicznego może mieć duże znaczenie w określaniu ryzyka rozwoju postaci bardziej agresywnych.

PIŚMIENNICTWO

- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16:41-48.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Krajowy Rejestr Nowotworów; 2014.
- Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Krajowy Rejestr Nowotworów; 2014.
- Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366-381.
- Statin P, Lumme S, Tenkanen L, et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004;108:418-24.
- Nishiyama T, Hashimoto Y, Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;1:7121-7126.
- Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170:2348-2351.
- Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: Tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development* 2017;144:1382-1398.
- Izumi K, Shigehara K, Nohara T, et al. Both high and low serum total testosterone levels indicate poor prognosis in patients with prostate cancer. *Anticancer Res* 2017;37:5559-5564.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002;168:9-12.
- Krakowsky Y, Morgentaler A. Risk of testosterone flare in the era of the saturation model: one more historical myth. *Eur Urol Focus* 2019;5:81-89.
- Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: An historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006;50:935-939.
- Gunter JH, Sarkar PL, Lubik AA, Nelson CC. New players for advanced prostate cancer and the rationalisation of insulin-sensitising medication. *Int J Cell Biol* 2013;2013:834684.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148.
- Ritva H, Kimmo A, Markku HV, et al. Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma. *Cancer* 1999;86:312-315.
- Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170:2348-2351.

18. Heemers H, Vanderhoydonc F, Roskams T, et al. Androgens stimulate coordinated lipogenic gene expression in normal target tissues in vivo. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;205:21-31.
19. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et al. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;88:1118-1126.
20. Lau KM, To KF. Importance of estrogenic signaling and its mediated receptors in prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2016;17(pii): E1434.
21. Risbridger GP, Ellem SJ, McPherson SJ. Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signaling. *J Mol Endocrinol.* 2007;39:183-188.
22. Mattsson C, Olsson T. Estrogens and glucocorticoid hormones in adipose tissue metabolism. *Curr Med Chem* 2007;14:2918-24.
23. Kidokoro K, Ino K, Kajiyama H, et al. Association between CYP19A1 polymorphisms and sex hormones in postmenopausal Japanese women. *J Hum Genet* 2009;54:78-85.
24. Arihiro K, Oda H, Kaneko M, Inai K. Cytokines facilitate chemotactic motility of breast carcinoma cells. *Breast Cancer* 2000;7:221-30.
25. Berstein LM, Kovalevskij AY, Poroshina TE, et al. Signs of proinflammatory / genotoxic switch (adipogenotoxicosis) in mammary fat of breast cancer patients: role of menopausal status, estrogens and hyperglycemia. *Int J Cancer* 2007;121:514-9.
26. Hannah D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
27. Zadra G, Ribeiro CF, Chetta P. Inhibition of de novo lipogenesis targets androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *PNAS* 2019;116:631-640.
28. Lucarelli G, Loizzo D, Ferro M, et al. Metabolic profiling for the identification of novel diagnostic markers and therapeutic targets in prostate cancer: an update. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19:377-387.
29. Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, et al. Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World J Urol* 2017;35:867-874.
30. Narita S, Nara T, Sato H, et al. Research evidence on high-fat diet-induced prostate cancer development and progression. *Clin Med.* 2019;8:pii E597.
31. Liang P, Henning SM, Schokrpur S, et al. Effect of dietary omega-3 fatty acids on tumor-associated macrophages and prostate cancer progression. *Prostate* 2016;76:1293-302.
32. Wang RJ, Tang JE, Chen Yu et al. Dietary fiber, whole grains, carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to risk of prostate cancer. *Onco Targets Ther.* 2015, 8:2415-2426.
33. di Sebastiano KM, Mourtzakis M. The role of dietary fat through the prostate cancer trajectory. *Nutrients* 2014;6:6095-109.
34. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:886-895.
35. Ferro M, Terracciano D, Buonerba C, et al. The emerging role of obesity, diet and lipid metabolism in prostate cancer. *Future Oncol.* 2017;13:285-293.
36. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol* 2013;63:800-809.
37. Haggstrom C, Stocks T, Ulmert D et al. Prospective study on metabolic factors and risk of prostate cancer. *Cancer* 2012;118:6199-6206.
38. Gacci M, Russo GI, De Nunzio C, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20:146-155.
39. Gómez-Gómez E, Carrasco-Valiente J, Campos-Hernandez JP, et al. Clinical association of metabolic syndrome, C-reactive protein and testosterone levels with clinically significant prostate cancer. *J Cell Mol Med.* 2019;23:934-942.
40. Leitner JW, Kline T, Carel K, et al. Hyperinsulinemia potentiates activation of p21Ras by growth factors. *Endocrinology* 1997;138: 2211-14.
41. Ma J, Li H, Giovannucci E, et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:1039047.
42. De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;2:S59-63.
43. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003;6:1-7.
44. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, et al. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998;274:1645-1652.
45. Pujol E, Rodriguez-Cuenca S, Frontera M, et al. Gender and site related effects on lipolytic capacity of rat white adipose tissue. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1982-89.
46. Boehm K, Sun M, Larcher A, et al. Waist circumference, waist-hip ratio, body mass index and prostate cancer risk: results from the North-American case-control study Prostate cancer & Environment Study. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2015;33:494e1-494e7.
47. López Fontana C, Maselli Artola ME, Vanrell Rodriguez MC, et al. Advances on the influence of adipose tissue on prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2009;33:242-8.
48. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:1102-7.
49. Berg AH, Combos TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:847-853.
50. Sowers JR. Endocrine functions of adipose tissue: focus on adiponectin. *Clin Cornerstone* 2008;9:32-40.
51. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: A role in the promotion of cancer. *Mol Hormone Biol Clin Invest* 2015;21:57-74.
52. Mistry T, Digby JE, Desai KM, Randeva HS. Obesity and prostate cancer: a role for adipokines. *Eur Urol* 2007;52:46-53.
53. Michalakis K, Williams CJ, Mitsiades N, et al. Serum adiponectin concentrations and tissue expression of adiponectin receptors are reduced in patients with prostate cancer: a case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:308-313.
54. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, et al. Prostate cancer and adiponectin. *Urology* 2005;65:1168-1172.
55. Maccio A, Madeddu C, Massa D, et al. Interleukin-6 and leptin as markers of energy metabolic changes in advanced ovarian cancer patients. *J Cell Mol Med* 2009;13:3951-3959.
56. Tan W, Wang L, Ma Q, et al. Adiponectin as a potential tumor suppressor that inhibits epithelial changes into mesenchymal, but often silenced in prostate cancer by promoter methylation. *Prostate* 2015;75:1197-1205.
57. Li H, Stampfer MJ, Mucci L, et al. A 25-year prospective study of adiponectin and leptin plasma concentrations as well as the risk and survival of prostate cancer. *Clin Chem* 2010;56:34-43.
58. Lu JP, Hou ZF, Duivenvoorden WC, et al. Adiponectin inhibits oxidative stress in human prostate cancer cells. *Prostate cancer prostate dis.* 2012;15:28-35.
59. Bub J, Miyazaki T, Iwamoto Y. Adiponectin inhibits VEGF-A in prostate cancer cells. *Tumor Biol* 2015;36:4287-4292.
60. Gao Q, Zheng J, Yao X, Peng B. Adiponectin as an inhibitor of growth in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;340:1158-1166.

61. Gao Q, Yao X, Zheng J. MiR-323 inhibits prostate cancer vascularization through the adiponectin receptor. *Cell Physiol Biochem* 2015;36:1491-1498.
62. Hu MB, Xu H, Hu JM, et al. Genetic polymorphisms of leptin, adiponectin and their receptors affect the risk and aggressiveness of prostate cancer: evidence from meta-analysis and summary review. *Oncotarget* 2016;7:81049-81061.
63. Gu C, Qu Y, Zhang G, et al. A single nucleotide polymorphism in ADIPOQ predicts biochemical recurrences after radical prostatectomy in localized prostate cancer. *Oncotarget* 2015;6:322205-32211.
64. Colli S, Cavalcante FS, Martins MP, et al. Leptin role in the rat prostate ventral lobe. *Fertil Steril* 2011;95:1490-1493.
65. Saxena NK, Sharma D, Ding X, et al. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2007;67:2497-2507.
66. Bai PD, Hu MB, Xu H, et al. Body mass index is associated with higher Gleason score and biochemical recurrence risk following radical prostatectomy in Chinese men: A retrospective cohort study and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2015;13:311.
67. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-1783.
68. Lee S, Lee HC, Kwon YW, et al. Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. *Cell Metab* 2014;19:211-225.
69. Jasinski-Berger S, Kielstein H. Adipokines regulate the expression of tumor-relevant microRNAs. *Obes Facts* 2019;12:211-225.
70. Aravalli RN. Development of microRNA therapeutics for hepatocellular carcinoma. *Diagnostics (Basel)* 2013;3:170-91.
71. Seeger T, Fischer A, Muhly-Reinholz M, et al. Long-term inhibition of miR-21 leads to reduction of obesity in db/db mice. *Obes (Silver Spring)* 2014;22:2352-2360.
72. Lee JJ, Drakaki A, Iliopoulos D, Struhl K. MiR-27-27b targets PPAR γ to inhibit growth, tumor progression and the inflammatory response in neuroblastoma cells. *Oncogene* 2012;31: 3818-3825.
73. Kim HJ, Lee YS, Won EH, et al. Expression of resistin in the prostate and its stimulatory effect on prostate cancer cell proliferation. *BJU Int*. 2011;108:E77-83.
74. Tan BK, Adya R, Randeva HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2010;20:143-148.
75. Fazeli MS, Dashti H, Akbarzadeh S, et al. Circulating levels of novel adipocytokines in patients with colorectal cancer. *Cytokine* 2013;62:81-85.
76. Uyeturk U, Sarici H, Kin TB, et al. Serum omentin level in patients with prostate cancer. *Med Oncol* 2014;31:923.
77. Zhang YY, Zhou LM. Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells. *Eur J Pharmacol*, 2013;698:137-144.
78. Wu SS, Liang QH, Liu Y, et al. Omentin-1 stimulates human osteoblast proliferation through PI3K/Akt signal pathway. *Int J Endocrinol*, 2013;2013:368970.
79. Shin WJ, Zabel BA, Pachynski RK. Mechanisms and functions of chemerin in cancer: potential roles in therapeutic intervention. *Front Immunol* 2018;9:2772.
80. Xu CH, Yang Y, Wang YC, et al. Prognostic significance of serum chemerin levels in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2017;8:22483-9.
81. Wang C, Wu WK, Liu X, et al. Increased serum chemerin level promotes cellular invasiveness in gastric cancer: a clinical and experimental study. *Peptides* 2014;51:131-8.
82. Sieminska L, Borowski A, Marek B, et al. Serum concentrations of adipokines in men with prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Endokrynol Pol*. 2018;69:120-127.

ORCID i wkład autorów:

Artur Borowski – 0000-0003-4065-7763 ^{A,B,D}

Lucyna Siemińska – 0000-0003-4579-2382 ^{A,E,F}

Konflikt interesów:

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Artur Borowski

ul. Strzelców Bytomskich 11, 41-500 Chorzów

tel: 504 084 130

e-mail: arturstborowski@gmail.com

Nadesłano: 10.12.2019

Zaakceptowano: 10.01.2020

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article