

OBEZITA, ADIPOCYTOKINY A KARCINOM PROSTATY

MUDr. Daniel Housa¹, doc. MUDr. Martin Haluzík, CSc.², MUDr. Zdena Vernerová, CSc.¹,
MUDr. Jitka Housová, Ph.D.², MUDr. Jiří Heráček³

¹Ústav patologie 3. LF UK a FN KV Praha

²3. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

³Urologická klinika 3. LF UK a FN KV Praha

Obezita a tkáňové hormony produkované tukovou tkání (adipocytokiny) hrají důležitou roli v rozvoji různých nádorových stavů včetně karcinomu prostaty. V našem článku shrnujeme současné poznatky o vztahu obezity, leptinu a adiponectinu v procesu vzniku a rozvoje karcinomu prostaty.

Klíčová slova: obezita, adipocytokiny, leptin, adiponectin.

OBSITY, ADIPOCYTOKINES, AND PROSTATE CANCER

Obesity and adipose-tissue derived hormones (adipocytokines) are known to play an important role in the development of several types of malignancies including prostate cancer. We summarize the current knowledge of the possible relationship of obesity, leptin, and adiponectin in the process of prostate cancer development and progression.

Key words: obesity, adipocytokines, leptin, adiponectin.

Urolog. pro Praxi, 2007; 1: 10–14

1. Obezita

Nadváhu a obezitu lze považovat za pandemii nového tisíciletí. Ve Spojených státech dosahuje zastoupení otylých v populaci úctyhodných 30 % a není důvod se domnívat, že v naší populaci budou čísla jiná. Obezita představuje nezanedbatelný socio-ekonomický a zdravotnický problém; nejen že je spojena s rozvojem mnoha chronických onemocnění včetně diabetu, arteriální hypertenze a koronární aterosklerózy, ale epidemiologické studie ukazují, že má souvislost i s rozvojem četných zhoubných onemocnění, např. mléčné žlázy, tlustého střeva a prostaty. Otylí mají také ve srovnání s neobézní populací zvýšené riziko úmrtí již při vzniku nádorového onemocnění.

Podíl tuku v organismu je určen pohlavím, věkem a etnikem. Fyziologicky nacházíme vyšší procento tukové tkáně u žen (cca 30 %) než u mužů (cca 25 %). Pro účely definice obezity se nejčastěji používá index tělesné hmotnosti (body mass index – BMI), který se počítá z hmotnosti v kilogramech dělené druhou mocninou výšky v metrech (kg/m²). Nadváha je definována jako BMI > 25 kg/m² a obezita jako BMI > 30 kg/m². Navzdory obecné oblíbenosti používání tohoto ukazatele je nutné mít na paměti, že ze své podstaty neodráží přesně podíl tuku a beztukové hmoty a nereflexuje tedy pacienty s vyvinutější muskulaturou ani zvýšené množství kostní hmoty. Proto je pro účely antropometrického měření lepší využívat i jiné indexy, jakými jsou například poměr mezi obvodem pasu a boků nebo tloušťka kožní řasy. Zejména poměr obvodu pasu a boků (angl. waist-to-hip ratio – WHR) je výhodný

v tom, že je zacílen na měření abdominální obezity, která se považuje pro rozvoj nádorových onemocnění včetně karcinomu prostaty za nejrizikovější. U otylých činí hodnota WHR 0,9 a více.

2. Obezita a karcinom prostaty

Výsledky epidemiologických studií, zabývajících se spojitostí zvýšeného BMI v dospělosti a rizika vzniku karcinomu prostaty, přinesly poněkud kontroverzní výsledky (1). Norská studie, která sledovala po dobu 21 let kohortu 950 000 mužů zjistila, že u pacientů s BMI vyšším než 30 kg/m² se riziko vzniku karcinomu prostaty zvýšilo o pouhých 9 %, avšak ve věkové skupině 50–59 let se riziko vzniku karcinomu zvýšilo o 58 % (19). U „Alpha-Tocoferol Beta-Carotene Cancer Prevention Trial (ATBC)“ bylo u pacientů v nejvyšší hmotnostní a BMI kategorii pozorováno zvýšení rizika vzniku karcinomu prostaty o 40 % (1). Oproti výsledkům předchozích studií byl ve studii „Health Professional Follow-up study“ u 50 000 zdravotnických pracovníků v USA vyšší BMI v mladším věku (21 let) spojen naopak se sníženým rizikem vzniku lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prostaty a BMI > 30 kg/m² a pozitivní rodinná anamnéza karcinomu prostaty u mužů mladších 60 let byly spojeny s nižším rizikem vzniku karcinomu prostaty (20). Autoři vysvětlovali tento fakt nižšími hladinami androgenů u obézních, a tedy protektivním účinkem na rozvoj karcinomu prostaty. Nizozemská kohortová studie pak neprokázala žádnou spojitost mezi BMI a rizikem vzniku karcinomu prostaty (6). Studie, které se

zabývaly vztahem obezity v mladším věku (10–20 let) s rizikem vzniku karcinomu prostaty, přinesly obdobně jako již výše zmiňované, rozporuplné výsledky. Zatímco u některých působil zvýšený BMI jako protektivní faktor pro pozdější rozvoj karcinomu prostaty, u jiných vedl ke zvýšenému riziku. Vyšší BMI má souvislost s rizikem biochemického relapsu po radikální prostatektomii. Muži s vyšším BMI mají v době radikální prostatektomie pokročilejší stadium onemocnění a vyšší grade než muži s normálním BMI. Toto riziko je vyšší u Afroameričanů, což zřejmě souvisí s vyšším procentem obezity v této populaci.

Silnější spojitost než mezi obezitou a rizikem vzniku karcinomu prostaty je pozorována mezi obezitou a rizikem úmrtí na karcinom prostaty. Ukazuje tak na spojitost obezity spíše s progresí než iniciací nádorového bujení. Tato spojitost byla pozorována u Anderssonovy švédské prospektivní studie u 135 000 dělníků (4), u studie prováděné mezi roky 1960–1980 u církve adventistů (9) stejně jako ji ukazují nedávné výsledky „Cancer Prevention Study“ (CPS) I a II, kdy pacienti s BMI vyšším než 30 kg/m² měli významně vyšší riziko úmrtí na karcinom prostaty (o 27 % v CPS-I a o 21 % v CPS-II) (6, 17). Metaanalýzou dat ze studie CPS-II pak bylo zjištěno, že u osob s BMI > 35 kg/m² se riziko zvýšilo dokonce o 34 % ve srovnání s neobézní populací. Podobný efekt na mortalitu zaznamenala i nedávno provedená studie u adolescentů.

Zatímco předchozí studie používaly antropometrický index BMI, bylo provedeno i několik studií s WHR indexem, který je pro účely antropometrické

kého vyšetřování výhodnější v tom, že lépe koreluje s viscerálním typem obezity. Autoři čínské studie zjistili, že pacienti v nejvyšším kvartilu WHR měli trojnásobně zvýšené riziko vzniku karcinomu prostaty, zatímco spojitost mezi BMI a karcinomem prostaty nebyla významná (14). Tento fakt podporuje důležitost sledování viscerální obezity, a nejen pouhé spoléhání se na BMI.

Podle některých sdělení však nejsou shora zmiňované výsledky různých studií nutně v rozporu, ale odrážejí prostý fakt, že obezita na straně jedné snižuje riziko neagresivního karcinomu prostaty, a na straně druhé zvyšuje riziko agresivně se chovajícího karcinomu. Snižené množství cirkulujících androgenů u obézních mužů tak sice snižuje riziko vzniku karcinomu prostaty, ale na straně druhé zvyšuje riziko vzniku agresivně se chovajících nádorů.

Naskytá se nutně otázka, zda vztah otylosti a pokročilejších či agresivnějších forem nádoru nespočívá spíše s opožděnou detekcí než s primárními vlastnostmi nádoru. Na tyto otázky se pokoušela odpovědět studie SABOR (San Antonio Study of Biomarkers of Risk) která neprokázala žádné rozdíly v sérových hladinách PSA u obézních a neobézních (20). Oproti tomu studie Prestiho a kol. prokázala vyšší podíl detekce karcinomu prostaty v jehlových biopsiích u osob s normálním BMI ve srovnání s osobami s nadváhou či obezitou, a to zejména u pacientů mladších 70 let a s objemem prostaty menším než 50 ccm (16).

V neposlední řadě byl pozorován i vztah obezity a zvýšeného rizika biochemické PSA rekurence (2, 8).

3. Hormony tukové tkáně

Tuková tkáň byla až do počátku 90. let 20. století považována za tkáň s víceméně statickou a pasivní funkcí, jejímž hlavním úkolem je mechanická ochrana organismu a úloha zásobárny energie. Tento tradiční pohled na tukovou tkáň byl narušen v polovině 90. let, kdy byl objeven první hormon produkovaný tukovou tkání – leptin. Jeho objev nastartoval výzkum endokrinní funkce tukové tkáně a i díky němu bylo doposud objeveno kolem 20 hormonů, které jsou z velké části produkovány bílou tukovou tkání (13).

3.1 Leptin

Leptin (z řeckého λεπτος – úzký, jemný, tenký) byl objeven pozičním klonováním ob genu u kongenního kmene myši Lepob na pozadí kmene C57BL/6J. Mutace ob genu vznikla spontánně u několika neinbredních kmenů myši v Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine) v roce 1949. Leptin je proteohormon o molekulové hmotnosti 16 kDa. Je řazen do rodiny cytokinů s dlouhým čtyřhelikálním motivem. Lidský leptin je cca z 80 % homologní s myším. Lidský leptin

je produktem ob genu, který se nachází na 7. chromozomu. Produkce leptinu je ovlivňována množstvím tukové tkáně v lidském organismu. Hlavním místem exprese leptinu v lidském těle je bílá tuková tkáň, v menší míře byla zachycena exprese leptinu v hnědé tukové tkáni a v placentě, v níž je kromě vlastního ob genu rovněž exprimována i dlouhá forma leptinového receptoru. V placentě je leptin produkován zejména trofoblasty a amniotickými buňkami. Dalším místem, kde byla prokázána exprese leptinu, je žaludek. Řada prací porovnávala expresi leptinové mRNA v podkožním a viscerálním tuku. Výsledky studií nejsou zcela jednoznačné, většina z nich však svědčí pro skutečnost, že exprese leptinové mRNA je výraznější za fyziologických okolností v podkožním tuku než ve viscerálním tuku.

Sérové hladiny leptinu jsou 2–3krát vyšší u žen, než u mužů odpovídajícího věku a BMI, což je některými autory dáváno do souvislosti s vyšší procentem tuku v ženském organismu. Hladina leptinu v séru se u zdravé, neobézní populace pohybuje mezi 4–16 ng/ml.

Sérové hladiny leptinu mají u zdravých jedinců cirkadiální rytmicitu, která je v podstatě opačná k cirkadiální rytmicitě kortizolu a adrenokortikotropního hormonu. Nejnižší koncentrace leptinu v séru jsou mezi 9–12 hodinou ránní, naopak nejvyšší hladiny leptinu v séru jsou v pozdních nočních hodinách. Tento diurnální rytmus lze potlačit dlouhodobým hladověním, při kterém dochází k redukci tukové tkáně v lidském organismu. Obézní pacienti mají zvýšenou sérovou hladinu leptinu vzhledem ke zdravé populaci, naproti tomu podvyživení mají někdy až neměřitelné hodnoty leptinu v séru. Pulzilita leptinové produkce a její cirkadiální rytmus jsou shodné u štíhlých i obézních jedinců. Cirkulující leptin můžeme najít jak ve volné, tak i vázané formě. Bylo prokázáno, že štíhlí jedinci mají až dvojnásobek leptinu ve vázané formě ve srovnání s obézními. V současné době byla identifikována řada specifických sérových proteinů vázajících leptin. Poměr volné a vázané formy v krvi je zhruba 1:9, přičemž faktory ovlivňující vazbu leptinu na sérové proteiny nejsou doposud přesně objasněny.

Leptin, stejně jako jiné hormony působí v lidském těle přes specifické receptory. Receptory pro leptin byly poprvé popsány v roce 1995. Strukturální část těchto receptorů je podobná s receptory pro cytokiny. Nejbližší stupeň homogenity s leptinovým receptorem vykazují receptory pro interleukin-6, G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů) a pro LIF (leukemia inhibitory factor). Následně poté byla popsána řada izoform receptorů pro leptin, které se liší zejména strukturou intracelulární části receptoru, tzv. intracelulárními doménami (ty jsou různě dlouhé – od 34 do 303 aminokyselin), naopak extracelulární části receptoru jsou vždy shodné. Receptory pro leptin se dělí podle délky intracelulární domény na dlouhé (OB-RI) a na krátké izoformy (OB-Rs). V současné době je známo 5 krátkých izoform leptinového receptoru. Vysoká koncentrace krátké izoformy leptinového receptoru je v plexus chorioideus. To svědčí pro to, že krátké izoformy leptinového receptoru se podílejí na aktivním transportu leptinu z periferie přes hematoencefalickou bariéru do CNS a dále se účastní na regulaci příjmu potravy. Krátké izoformy leptinového receptoru byly také nalezeny v plicích, ledvinách, kmenových buňkách, varlatech, pankreatu a v hepatocytech.

Dlouhá forma leptinového receptoru vykazuje velkou strukturální homologii s receptory I. třídy cytokinových receptorů. Tyto receptory se používají zejména k nitrobuněčnému přenosu signálu tzv. Janus-kinázami a STAT proteiny.

Kromě těchto receptorů byla prokázána existence tzv. cirkulujícího neboli solubilního leptinového receptoru (LEPR). Tato izoforma je tvořená pouze extracelulární doménou, která je uvolňována do cirkulace a slouží jako vazebný protein pro leptin. Přesný význam LEPR není dosud objasněn.

3.1.1 Studie in vitro

Leptin a jeho receptory byly identifikovány jak v normálních, tak v nádorových buňkách prostaty. Studie prováděné in vitro ukázaly, že leptin stimuluje buněčnou proliferaci v androgen-dependentních buněčných liniích DU-145 a PC-3, ale nikoliv v androgen independentní linii LNCaP-FCG, ačkoliv ve všech těchto buněčných liniích jsou přítomny oba hlavní typy leptinového receptoru. Leptin ovlivňuje také buněčnou migraci a sérové hladiny prometastaticky působícího VEGF, což může spoluvysvětlit vliv leptinu na nádorovou progresi. Proliferativní účinek leptinu v buněčných liniích DU-145 a PC-3 je přenášen aktivací signálních drah fosfatidylinositol-3-kinázy/proteinkinázy Akt a MAPS (Mitogen-Activated Protein Kinase) a aktivací c-Jun NH2-terminální kinázy.

V genu pro leptin bylo nalezeno několik polymorfizmů v 5' oblasti (zejména -2547 G/A), které jsou spojené se zvýšenou expresí mRNA pro leptin a se zvýšenými sérovými hladinami leptinu jakož i se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prostaty a u již vytvořeného karcinomu s pokročilejším stadiem onemocnění. Oproti tomu polymorfizmy kódovací oblasti genu pro leptinový receptor (doposud studované Lys109Arg a Gln223Arg) nevykazovaly žádný vztah k časnějšímu vzniku karcinomu. Nedávno byla popsána spojitost mezi polymorfizmy mikrosatelitních sekvencí v genu pro leptin a leptinový receptor a ukázala se spojitost delších opakujících se sekvencí o délce 4 bp v genu pro leptinový receptor

a kratších opakujících se sekvencí o délce 2bp v genu pro leptin s rizikem rozvoje karcinomu prostaty.

3.1.2 Klinické studie

Většina klinických studií, které se zabývaly sérovými hladinami leptinu u benigní hyperplazie a karcinomu prostaty (9, 15), ukázala, že zvýšené hladiny leptinu nemají souvislost s rizikem vzniku karcinomu a pouze jedna prospektivní studie došla k opačným výsledkům, kdy mírně zvýšené sérové hladiny leptinu měly spojitost s pozdějším rozvojem karcinomu prostaty. Naproti tomu sérové hladiny leptinu mají podle výsledků některých studií souvislost s pokročilejším stadiem a vyšším gradem onemocnění. Výzkumy naznačují, že leptin ovlivňuje spíše primárně nádorovou progresi a nikoliv genezi nádorového onemocnění.

3.2 Adiponectin

Adiponectin byl poprvé identifikován jako protein exprimovaný v buněčné linii diferencovaných myších adipocytů 3T3-L1. U lidí byl adiponectin v tukové tkáni popsán o rok později a byl nazván APM1 (AdiPose Most abundant gene transcript 1). Kromě tukové tkáně byl nalezen i v krevní plazmě. Vzhledem k tomu, že adiponectin byl nezávisle na sobě objeven několika výzkumnými skupinami, byl pojmenován několika alternativními názvy – Acrp 30 (adipocyte complement-related protein of 30kDa), AdipoQ, GBP28 (gelatin-binding protein 28). V současné době je však nejrozšířenější „generický“ název adiponectin.

Adiponectin je protein o hmotnosti 30 kDa produkovaný převážně adipocyty v bílé tukové tkáni. Podle některých experimentálních studií byl nicméně zjištěn i v hnědé tukové tkáni (buněčná linie T371). Gen pro lidský adiponectin byl identifikován na chromozomu 3q27. Molekula lidského adiponectinu obsahuje 244 aminokyselinových zbytků; na N-konci molekuly je signální peptid délky cca 18 aminokyselin následovaný krátkým hypervariabilním úsekem bez mezidruhé sekvence homologie, dále pokračuje kolagenní doménou s 22 opakujícími se motivy, C-terminální konec obsahuje globulární doménu homologní s C1q složkou komplementu, která je charakteristická pro celou skupinu proteinů, do které adiponectin patří. Molekula adiponectinu vykazuje sekvenci homologii s kolageny typu VIII a X, C1q složkou komplementu, precerebellinem a hibernation-regulated proteiny 20, 25 a 27. Dalším zajímavým zjištěním je strukturální homologie C-terminální globulární domény adiponectinu s trimetrickými cytokiny skupiny TNF-alfa.

Adiponectin v séru cirkuluje buď ve formě celé molekuly, anebo v podobě kratších fragmentů. V séru myši nalézáme jak molekulu adiponectinu nor-

mální délky, tak malá množství molekuly o hmotnosti 25 kDa, která reaguje s protilátkami namířenými proti C-terminální oblasti molekuly. U lidí byl zjištěn v plazmě fragment molekulové hmotnosti 27 kDa obdobných biologických vlastností. Tyto krátké formy vznikají zřejmě proteolytickým štěpením původní molekuly adiponectinu. Význam krátkých forem není ještě zcela objasněn, ale předpokládá se jejich biologická funkce, protože tyto krátké fragmenty často vykazují vyšší biologický účinek než molekula běžné délky. Zajímavým zjištěním je, že molekuly adiponectinu mají tendenci k tvorbě trimetrických, hexametrických a tzv. vysokomolekulárních forem – homononamerů a homododekamerů – s rozdílným účinkem na aktivaci NF- κ B, AMPK a produkci glukózy jaterními buňkami.

Adiponectin stejně jako jiné hormony tukové tkáně působí přes specifické receptory. Struktura receptorů pro adiponectin byla objasněna teprve nedávno. Identifikovány byly dvě izoformy adiponectinových receptorů: AdipoR1 a R2. AdipoR1 je exprimován zejména v kosterním svalstvu, zatímco AdipoR2 je se vyskytuje hlavně v játrech. Oba typy receptorů obsahují, podobně jako receptory spřažené s G-proteiny, sedm transmembránových domén.

Adiponectin produkovaný adipocyty je postupně uvolňován do cirkulace. Plazmatické hladiny adiponectinu jsou ovlivňovány mnoha faktory, hlavním je množství tělesného tuku. Plazmatické koncentrace adiponectinu jsou, narozdíl od leptinu, zvýšeny u štíhlých osob, a naopak jsou sníženy u obézních. Hladiny adiponectinu jsou snižovány působením glukokortikoidů, beta-adrenergických agonistů a TNF-alfa. Adrenalektomie a podávání IGF-1 naopak sérové koncentrace adiponectinu zvyšují.

Plazmatické hladiny adiponectinu jsou o několik řádů vyšší, než je tomu u jiných proteohormonů, např. u leptinu či rezistinu. Pohybují se mezi 0,5–30 μ g/ml. Plazmatická koncentrace je u žen vyšší než u mužů. Byla popsána negativní korelace mezi plazmatickou hladinou adiponectinu a BMI. Zvýšené plazmatické koncentrace adiponectinu byly nalezeny u štíhlé populace a ještě vyšší u podvyživených pacientů.

3.2.1. Studie in vitro

Obě biologické formy adiponectinu – fibrilární a globulární (f-adiponectin a g-adiponectin) – účinkují na nádorové buněčné linie DU145, PC-3 a LNCaP-FCG stimulací c-Jun NH2-terminální kinázy (JNK) a fosforylací c-Fos, k čemuž se v případě linie DU145 přidružuje inhibice aktivace STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Adiponectin tak ovlivňuje chování nádorových buněk modulací aktivity JNK a STAT3. Ve shora zmiňovaných buněčných liniích byly identifikovány i oba typy adiponectinových receptorů AdipoR1

a AdipoR2, ale vlastní adiponectin nebyl překvapivě v liniích LNCaP a PC-3 popsán. Na inhibici nádorového růstu v androgendependentních a independentních buněčných liniích se podílí zejména vysokomolekulární komplex f-adiponectinu. F-adiponectin může také pravděpodobně potlačovat proliferaci neuroendokrinních buněk prostaty, jak bylo popsáno u buněčné linie LNCaP-FCG, která exprimuje receptory pro adiponectin. V neposlední řadě f-adiponectin zvyšuje doxorubicinem vyvolanou zástavu buněčného růstu a může tak pomáhat snížit potřebné koncentrace tohoto cytostatika, a tak snížit výskyt systémové toxicity pozorované u vyšších dávek.

3.2.2. Klinické studie

Doposud byly publikovány tři studie zabývající se vztahem sérových hladin adiponectinu a rizikem vzniku karcinomu prostaty (5, 10, 12). Byla popsána negativní korelace sérových hladin adiponectinu s pokročilostí a stupněm diferenciacie nádoru. U pokročilého nádorového onemocnění byly zjištěny nižší hladiny než u benigní hyperplazie a karcinomu prostaty stadia T2. Z výsledků těchto studií se zdá, že adiponectin má – podobně jako leptin – vztah k agresivitě nádorového onemocnění. V rozporu s výsledky předchozích studií jsou výsledky studie nedávno provedené Baillargeonem et al., při které byli vyšetřováni pacienti ze studie SABOR (San Antonio Study of Biomarkers of Risk), která neprokázala žádné rozdíly v sérových hladinách adiponectinu mezi pacienty s benigní hyperplazií a karcinomem prostaty. Nicméně sami autoři připouštějí možnost, že někteří z pacientů v této prospektivní studii měli v době vstupu do studie okultní karcinom prostaty, což vysvětluje poměrně krátký čas mezi odběrem krevních vzorků a detekcí karcinomu (1,43 roku). Výsledky naší studie (Housa et al., *Physiol Res*, v tisku) překvapivě ukázaly vyšší hladiny adiponectinu u karcinomu prostaty stadia pT3 při srovnání s pT2. Tomuto nálezu odpovídaly i výsledky imunohistochemického barvení tkáně karcinomu, PIN a benigní hyperplazie.

4. Závěr

Adipocytokiny a obezita se zdají hrát důležitou, nicméně v současnosti ne zcela objasněnou úlohu při vzniku a progresi karcinomu prostaty. Na rozdíl od klasických témat urologie tak představují další možný směr budoucího výzkumu.

MUDr. Daniel Housa

Ústav patologie 3. LF UK a FN KV, Praha
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: dhous@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Amling CL. Relationship between obesity and prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2005; 3 (15): 167–171.
2. Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004; 3 (22): 439–445.
3. Anderson SO, Wolk A, Bergstrom R et al. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 5 (89): 385–389.
4. Aziz N, Hartman T, Barrett M et al. Weight and prostate cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Trial [Abstract]. ASCO 2000; 19.
5. Baillargeon J, Platz EA, Rose DP et al. Obesity, adipokines, and prostate cancer in a prospective population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 7 (15): 1331–1335.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 17 (348): 1625–1638.
7. Engeland A, Tretli S, Bjorge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. *Br J Cancer* 2003; 7 (89): 1237–1242.
8. Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ et al. Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol* 2004; 3 (22): 446–453.
9. Freedland SJ, Sokoll LJ, Mangold LA et al. Serum leptin and pathological findings at the time of radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 3 (173): 773–776.
10. Freedland SJ, Sokoll LJ, Platz EA et al. Association between serum adiponectin, and pathological stage and grade in men undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 4 (174): 1266–1270.
11. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y et al. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2003; 16 (95): 1240–1244.
12. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K et al. Prostate cancer and adiponectin. *Urology* 2005; 6 (65): 1168–1172.
13. Housa D, Housova J, Vernerova Z et al. Adipocytokines and cancer. *Physiol Res* 2006; 3 (55): 233–244.
14. Hsing AW, Deng J, Sesterhenn IA et al. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 12 (9): 1335–1341.
15. Chang S, Hursting SD, Contois JH et al. Leptin and prostate cancer. *Prostate* 2001; 1 (46): 62–67.
16. Presti JC Jr, Lee U, Brooks JD et al. Lower body mass index is associated with a higher prostate cancer detection rate and less favorable pathological features in a biopsy population. *J Urol* 2004; 6 (171): 2199–2202.
17. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE et al. Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 4 (10): 345–353.
18. Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E et al. Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2000; 6 (151): 541–549.
19. Snowdon DA, Phillips RL, Choi W. Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 2 (120): 244–250.
20. Thompson IM, Leach R, Troyer D et al. Relationship of body mass index and prostate specific antigen in a population-based study. *Urol Oncol* 2004; 2 (22): 127–131.