

В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1, **С.М. Ткач**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: очередная дань моде или новая нозологическая форма?

Катастрофический рост распространенности ожирения в обществе с начала 80-х годов начал приобретать характер глобальной эпидемии. По оценкам специалистов, в настоящее время в мире около 1,6 млрд жителей имеют избыточную массу тела (индекс массы тела – ИМТ > 25 кг/м²), примерно 400 млн страдают ожирением (ИМТ > 30 кг/м²). Количество детей с избыточной массой тела, оценивается в 20 млн и более. В 2003-2004 годах приблизительно 33% взрослой популяции (20-74 года) стран Западной Европы уже имели ожирение, а у 17% подростков (12-19 лет) была выявлена избыточная масса тела. Ожирение сегодня не является патологией, характерной только для высокоразвитых стран. Например, в Китае частота ожирения в урбанизированных областях среди детского дошкольного населения с 1989 по 1997 год возросла с 1,5% до 12,6%. Стоимость расходов на ожирение и связанные с ним проблемы очень велики. Так, только прямые расходы на ожирение в США в 2002 г. составили 92 млрд долларов.

Ожирение повышает риск серьезных заболеваний, таких как сахарный диабет (СД) 2 типа, метаболический синдром, кардиоваскулярная патология, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), мышечно-скелетные расстройства, нарушения сна (синдром апноэ во сне), некоторые формы рака. Ожирение четко ассоциируется с повышением риска смерти от всех причин.

НАЖБП – патология пищеварительной системы, при которой ожирение как фактор риска играет существенную роль, наиболее изучена и включает группу заболеваний, не связанных с приемом алкоголя и характеризующихся избыточным отложением жира в гепатоцитах. В настоящее время НАЖБП относится к числу наиболее распространенных заболеваний печени в США (Consensus Conference of the NIH, USA, 1998). При наличии таких факторов риска, как ожирение, СД 2 типа, женский пол, прием некоторых медикаментов (в популяции встречаются у каждого четвертого жителя), НАЖБП развивается примерно в 80% случаев. Приблизительно у 20% пациентов развивается неалкогольный стеатогепатит, который в 10% случаев трансформируется в цирроз печени. Считается, что вероятность наличия неалкогольного стеатогепатита как основного фактора развития так называемых криптогенных циррозов печени составляет до 70% случаев.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает взаимосвязь ожирения с панкреатической патологией, в частности с развитием панкреатита и рака поджелудочной железы (ПЖ). Классические представления о такой взаимосвязи основаны на том, что систематическое употребление жирной пищи приводит к чрезмерной продукции холецистокинина-панкреозимина и липолитических ферментов ПЖ при прежнем объеме секрета и бикарбонатов. В результате концентрация ферментов в панкреатическом соке растет, происходит преципитация белка с образованием «белковых пробок» в просвете ацинусов и мелких протоков, нарушающих отток секрета и способствующих развитию панкреатита. Возникающая при ожирении гиперлипидемия также является установленным фактором жировой инфильтрации ПЖ и развития панкреатита. Формирующийся при ожирении метаболический синдром с повышенным уровнем эстрогенов способствует перенасыщению желчи холестерином и образованию микролитов в желчном пузыре. Постоянное выделение последних в холедох может привести к развитию папиллита (вплоть до развития папиллярного стеноза), ретроградному повышению давления в протоках, эпизодам панкреатита с повреждением экзокринных и эндокринных тканей, развитию хронического obstructивного панкреатита с последующей деструкцией островков ПЖ и развитием СД. Кроме того, исследование последних

лет, посвященные изучению нарушений внешнесекреторной функции ПЖ у больных с ожирением, установили, что она достоверно чаще встречается у тучных пациентов с хроническим панкреатитом, а также у бессимптомных пациентов с избыточной массой тела.

Крупные когортные исследования последних лет свидетельствуют об увеличении количества доказательств в пользу взаимосвязи ожирения и СД с раком ПЖ. Длительно существующий СД 2 типа повышает риск рака ПЖ примерно на 50%. Большие когортные исследования более 10 тыс. случаев рака ПЖ показали, что при ожирении с ИМТ ≥ 30 кг/м² относительный риск развития рака ПЖ увеличивался в 1,2-3 раза по сравнению с лицами, имеющими ИМТ ≤ 25 кг/м². Механизм взаимосвязи ожирения и рака ПЖ долгое время оставался не до конца ясным, пока не стали активно изучаться многочисленные гормоны, цитокины и хемокины, вырабатываемые жировой тканью.

По мере развития пандемии ожирения исследователи пришли к выводу, что хронические воспалительные изменения, ассоциируемые с ожирением, могут объяснить различную сопутствующую патологию у тучных пациентов, включая увеличение частоты рака различной локализации в этой популяции пациентов [1]. Ассоциация с хроническим воспалительным состоянием и канцерогенезом рассматривается как гипотеза хронического воспаления [1-5]. В пользу этой теории говорит снижение уровня смертности от рака пациентов с морбидным ожирением после бариатрических вмешательств [6]. Для того чтобы объяснить эту связь, были проведены исследования по изучению уровня цитокинов и хемокинов, а также их рецепторов у пациентов с раком и на животных моделях. Эти молекулы воспаления осуществляют множественные функции, включая медиацию воспаления, иммунные функции, ангиогенез, и в итоге способствуют развитию метастазов [7-9]. Благодаря этим наблюдениям изучение воспалительных медиаторов при панкреатическом канцерогенезе стало превалирующим [10-12].

Улучшение понимания гормональных нарушений при ожирении, особенно изменений адипоинсулярной и энтероинсулярной оси, начало вносить ясность в связь между ожирением и панкреатическим раком, которая так долго дискутировалась в эпидемиологической литературе [13]. Ниже, на примере цитокинов и адипоцитокинов, вовлеченных в развитие панкреатита, представлены доказательства в пользу гипотезы о связи хронического воспаления с ожирением, панкреатитом и раком ПЖ.

Адипоцитокины и рак ПЖ

Адипоцитокины или адипокины являются биоактивными пептидами, которые модулируют метаболизм инсулина и канцерогенеза жира через внутренние механизмы, известные как адипозо-инсулярная

ось [14]. Наиболее изученными из адипоцитокинов являются лептин и адипонектин, которые секретируются белыми и зрелыми адипоцитами висцерального жира соответственно. Третий адипоцитокин – резистин, образуется в костном мозге и моноцитах. Адипонектин обладает противовоспалительными свойствами в отличие от лептина и резистина, которые являются провоспалительными агентами [15]. Установлено, что уровень адипонектина при ожирении понижен в отличие от лептина и резистина, уровень которых повышен [14, 15].

Противовоспалительный эффект адипонектина включает снижение регуляции провоспалительных цитокинов и повышение регуляции противовоспалительных цитокинов, в частности снижение секреции интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли α (TNFα) моноцитами. IL-6 является молекулой острой фазы, которая служит для защиты организма и метаболизма глюкозы и липидов, а у пациентов с ожирением вырабатывается в повышенном количестве [1]. Повышенный уровень TNFα включается по принципу обратной связи по мере ингибции адипонектина. Наоборот, провоспалительная активность лептина проявляется в его способности высвобождать IL-6 и TNFα из макрофагов. Эти обратные взаимоотношения могут объяснять, почему уровень адипонектина снижается, а уровень лептина повышается при некоторых видах рака (молочной железы, матки, простаты и кишечника) [15].

В 2006 г. профессор Н. Pitt, выступая на VII Мировом конгрессе Международной гепато-панкреато-билиарной ассоциации в Шотландии, предположил, что подобно модели развития гепатоцеллюлярной карциномы при НАЖБП существует неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, которая может приводить к неалкогольному стеатозу ПЖ, прогрессирующему в хронический панкреатит и, в свою очередь, в рак ПЖ [15]. Эта гипотеза подтверждена в нескольких исследованиях на животных. Так, установлено, что мыши с ожирением имеют высокий уровень цитокина TNFα, а у мышей с ожирением и дефицитом лептина больше интрапанкреатического жира, чем у грызунов без ожирения из группы контроля [15, 16]. У мышей с ожирением также развивался более тяжелый панкреатит после интраперитонеальной инъекции физраствора или церулеина. Уровень адипонектина на этой модели обратно пропорционален степени тяжести панкреатита. На основании этого авторы пришли к заключению, что в патогенезе панкреатита уровень адипонектина может быть более важным, чем уровень лептина [15].

Эта теория подтверждена в исследовании, проведенном в Тайване, которое продемонстрировало, что хронический панкреатит и рак ПЖ можно дифференцировать на основании уровня адипонектина [17]. Были



В.Г. Передерий



С.М. Ткач

обследованы 72 пациента с раком ПЖ и 39 – с хроническим панкреатитом, у которых сравнивали информативность адипонектина и маркера СА 19-9 в дифференциации этих двух состояний, причем была показана большая специфичность адипонектина. У 14 больных раком ПЖ уровень адипонектина оказался выше 28 нг/мл по сравнению только с 1 пациентом с хроническим панкреатитом. Специфичность оказалась выше 97%, в то время как специфичность СА 19-9 при уровне 240 ЕД/мл составила 90%. Сначала авторы предположили, что повышенный уровень адипонектина может быть связан с холестазом. Однако проведенный многофакторный анализ показал, что повышение уровня адипонектина не зависит от уровня билирубина в отличие от уровня СА 19-9 [17].

Интересны результаты двух исследований, в которых авторы проанализировали тяжесть острого панкреатита и показали, что у больных с ожирением развиваются более тяжелые формы заболевания [18, 19]. Papachristou et al. проспективно обследовали 102 пациента с острым панкреатитом. Было установлено, что больные с ИМТ > 30 кг/м² имели большую тяжесть панкреатита по шкале APACHE, чем пациенты без ожирения. Кроме того, уровень IL-6 у больных с ожирением также оказался выше, хотя различия не были статистически достоверными [18]. Авторы пришли к выводу, что ожирение усиливает иммунный ответ на повреждение и последующее воспаление. Martinez et al. [19] провели метаанализ пяти исследований, включавших 739 пациентов, в котором подтвердили, что у больных с ожирением острый панкреатит протекает тяжелее.

Исследования, проведенные в Техасском университете (США), показали, что ожирение в подростковом и юношеском возрасте увеличивает риск возникновения рака ПЖ в будущем. Был обследован 841 пациент с диагностированным онкологическим заболеванием и 754 человека без рака. Рост и вес контролировали в течение десятилетнего периода. Установлено, что страдающие ожирением подростки в возрасте 14-19 лет на 60% чаще болеют раком ПЖ по сравнению с более худыми сверстниками. Тучные пациенты в возрасте 20-40 лет болеют в 2-3 раза чаще худых, но у людей, у которых масса тела начала увеличиваться после 40 лет,

Продолжение на стр. 14.

В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1,
С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: очередная дань моде или новая нозологическая форма?

Продолжение. Начало на стр. 13.

риск развития рака ПЖ резко снижается. У тех, кто располнел после 50 лет, риск рака ПЖ практически сопоставим с показателями людей того же возраста с нормальной массой тела.

Провоспалительные состояния и рак ПЖ

Единственным внешним доказанным фактором риска развития рака ПЖ является курение. Вероятность возможной связи между панкреатитом и раком ПЖ высока, однако это предположение довольно противоречиво. Одной из причин этого может быть то, что хроническое воспаление в ПЖ индуцируется курением, что усложняет проведение исследований. Еще один осложняющий фактор — это то, что многие больные хроническим панкреатитом страдают алкоголизмом, а длительные наблюдения за ними часто невозможны, так как они нередко умирают от осложнений до развития рака ПЖ [20].

В популяционном исследовании типа случай-контроль, проведенном в США, авторы изучали полиморфизм нескольких генов у пациентов с хроническими воспалительными состояниями (панкреатит, ожирение, курение) для того, чтобы установить их возможную связь с раком ПЖ [7]. Полиморфизм хемокинов TNF α и RANTES был изменен, что свидетельствует об их роли в противоопухолевом иммунитете. Также был изучен хемокиновый рецептор CCR5, являющийся одним из рецепторов RANTES. Было установлено, что у пациентов с панкреатитом в анамнезе относительный риск рака ПЖ увеличивается в 7 раз. При этом авторы обнаружили, что развитие рака ПЖ ассоциируется с полиморфизмом двух провоспалительных генов — TNF α -308 и RANTES-403. Более того, была обнаружена связь с генетическим полиморфизмом CCR5, CCR5-32del и курением. Эти данные также подтвердили гипотезу о том, что хронические провоспалительные состояния у людей с провоспалительным генетическим полиморфизмом могут повышать риск рака ПЖ [7]. Однако при стратификации пациентов по ИМТ какая-либо корреляция с ИМТ не была выявлена. Таким образом, существуют трудности в установлении связи между панкреатитом, раком ПЖ и ожирением. Большинство больных с хроническим панкреатитом или раком ПЖ к моменту постановки диагноза не имели ожирения. В этом исследовании не было группы больных исключительно с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²). Исходя из результатов этих исследований, в первую очередь следует фокусироваться не на ИМТ, а на уровне гормонов ожирения в сыворотке крови.

Повышение уровня цитокинов при раке ПЖ

Опираясь на исследования, продемонстрировавшие повышение уровня цитокинов при ожирении и раке ПЖ, многие ученые попытались определить значение цитокинов в канцерогенезе [21, 22]. Так, в *in vitro* исследованиях пренеопластических изменений эпителиальных колоноцитов при добавлении лептина было обнаружено повышение уровня IL-6, что приводило к усилению клеточной пролиферации — феномену, который не наблюдается в здоровых колоноцитах [23]. Это

одно из первых исследований, в котором показан потенциальный механизм связи лептининдуцированной секреции цитокинов, усиливающей клеточную пролиферацию при канцерогенезе, ассоциированном с ожирением [23]. Пролiferация опухолевых клеток, индуцированная IL-6, также была найдена и при плазмноклеточных опухолях [24].

Японские исследователи (Okada et al.) изучали уровень цитокинов у 55 пациентов с раком ПЖ. Было установлено, что уровень сывороточного IL-6 коррелирует со стадией болезни, особенно с наличием или отсутствием потери массы тела [25]. Определяемый уровень IL-6 в контрольной группе был обнаружен только у 5% здоровых и 8% больных хроническим панкреатитом. Авторы предположили, что анти-IL-6-терапия может применяться для лечения симптомов кахексии у пациентов с раком ПЖ [25]. Пока неизвестно, секретруется ли IL-6 самими опухолевыми клетками или опухоль-ассоциированными клетками хозяина, в первую очередь макрофагами и фибробластами. Тем не менее эти данные повышают вероятность того, что увеличение уровня IL-6 в сыворотке может влиять на прогрессию и метастазирование рака ПЖ [25].

Авторы нескольких исследований попытались проанализировать роль воспалительных модуляторов при раке ПЖ на клеточных линиях рака ПЖ. В исследовании по изучению влияния салицилата натрия на клеточные линии рака ПЖ человека PANC-1 и VxPC-3 показано, что он повышал TNF α -индуцированный апоптоз в линии VxPC-3, но не в PANC-1.

Популяционные исследования более 28 тыс. женщин в менопаузе продемонстрировали, что регулярное применение ими противовоспалительных средств (ацетилсалициловой кислоты) снижало риск развития рака ПЖ по сравнению с контролем [26]. Таким образом, эксперименты подтвердили предположение о комплексной роли цитокинов, вовлеченных в воспалительный процесс, и возможности будущей терапии [11].

Панкреатический рак и кахексия

Развитие кахексии у больных с раком ПЖ до конца не ясно. Существует много теорий, объясняющих ее наличие у этой категории пациентов. Наличие кахексии в большой степени зависит от типа рака, но не является постоянным даже в пределах того или иного вида рака. При исследовании расхода энергии в покое у больных разными видами рака было обнаружено, что пациенты с раком пищевода и кишечника являются гиперметаболическими, в то время как больные с гепато-билиарно-панкреатическим раком — наоборот, гипометаболическими [27]. Чтобы объяснить эту вариабельность, группа исследователей из Англии изучала расход энергии в покое, уровень TNF α и IL-6 у пациентов с раком ПЖ. Было обнаружено, что уровень TNF α и IL-6 в сыворотке не коррелировал с остатофазовым ответом, в то время как уровень цитокинов, секретруемых мононуклеарами периферической крови, коррелировал [27]. На основании этого авторы предположили, что локальная продукция цитокинов при кахексии может играть большую роль, чем их системная секреция [27].

С идентификацией анорексигенных и орексигенных гормонов, таких как лептин и грелин, исследователи попытались установить связь между уровнем этих гормонов с изменением цитокинового профиля и развитием кахексии. В одном из исследований у 7 пациентов с раком ПЖ и негативным энергетическим балансом было обнаружено снижение уровня лептина и повышение инсулинорезистентности и уровня IL-6 [28]. Был сделан вывод о том, что степень инсулинорезистентности повышается по мере увеличения уровня IL-6, который секретруется клеточными линиями панкреатического рака [28-30]. Это привело к появлению двух теорий, объясняющих развитие кахексии при раке ПЖ. Первая теория включает дисрегуляцию нейропептидных взаимосвязей нейротензина и лептина, вторая — нарушение взаимосвязей протеинов и липидмобилизующего фактора [31]. Следует отметить, что обе теории включают нарушение цитокиновой регуляции, особенно TNF α , IL-1 и IL-6 [31, 32]. К сожалению, пока неясно, вызвана ли дисрегуляция этих цитокинов повреждением самих опухолевых клеток или является следствием ответа хозяина на наличие опухоли [31].

Таким образом, проведенные исследования по изучению хронического воспаления в усилении канцерогенеза у больных с ожирением в настоящее время сконцентрированы на IL-6 цитокине, играющем роль при ожирении, панкреатите и раке ПЖ. Для того чтобы оценить значение цитокинов в воспалении при панкреатическом канцерогенезе, исследования, по-видимому, будут сфокусированы на вкладе адипоцитокинов в воспалительный процесс. Если патогенез рака ПЖ зависит от уровня гормонов, ассоциирующихся с ожирением, и цитокинов, ассоциирующихся с хроническим воспалением, предстоящие в этой области исследования приведут к развитию новых маркеров рака ПЖ и новых видов терапии [33]. Как было показано недавно, адипонектин демонстрирует более высокую специфичность в дифференциации хронического панкреатита и рака ПЖ по сравнению с традиционными показателями. Кроме того, исследования должны помочь в разработке микротестов для лучшего определения генов, связывающих ожирение, воспаление и рак.

Подводя итог вышесказанному, следует заключить, что эпидемия ожирения привела к резкому увеличению количества исследований в этой области. Висцеральный жир в настоящее время рассматривается как активный эндокринный орган, продуцирующий множество адипоцитокинов. Комбинация высокого уровня лептина и низкого уровня адипонектина ассоциируется с метаболическим синдромом — инсулинорезистентным состоянием, при котором стеатоз и провоспалительные цитокины вызывают дисфункцию органов. Со временем, вследствие так называемого второго удара, при котором происходит внезапное повышение уровня свободных жирных кислот и свободных радикалов, оксидативный стресс, TNF α -опосредованное повреждение и ишемия, воспаление приводит к развитию фиброза и в итоге — к раку ПЖ. Доказано, что эта последовательность событий ярко проявляется в печени при НАЖБП: неалкогольный стеатогепатит → цирроз → гепатоцеллюлярная карцинома. Такие же процессы проявляются и в ПЖ (неалкогольный стеатоз ПЖ → хронический панкреатит → рак ПЖ), что дает основание выделить новую нозологическую форму — неалкогольную жировую болезнь поджелудочной железы.

Литература

- Cottam D.R., Mattar S.G., Barinas-Mitchell E. et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg.* — 2004. — 14: 589-600.
- Nunez N.P., Oh W.J., Rozenberg J. et al. Accelerated tumor formation in a fatless mouse with type 2 diabetes and inflammation. *Cancer Res.* — 2006. — 66: 5469-76.
- Gonullu G., Ersoy C., Ersoy A. et al. Relation between insulin resistance and serum concentrations of IL-6 and TNF-alpha in overweight or obese women with early stage breast cancer. *Cytokine.* — 2005. — 31: 264-9.
- Rose D.P., Kominou D., Stephenson G.D. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev.* — 2004. — 5: 153-65.
- Nair S., Lee Y.H., Rousseau E. et al. Increased expression of inflammation-related genes in cultured preadipocytes/stromal vascular cells from obese compared with non-obese Pima Indians. *Diabetologia.* — 2005. — 48: 1784-8.
- Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C. et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* — 2007. — 357: 753-61.
- Duell E.J., Casella D.P., Burk R.D., Kelsey K.T., Holly E.A. Inflammation, genetic polymorphisms in proinflammatory genes TNF-A, RANTES and CCR5, and risk of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2006. — 15: 726-31.
- Esposito I., Menicagli M., Funel N. et al. Inflammatory cells contribute to the generation of an angiogenic phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Pathol.* — 2004. — 57: 630-6.
- Silva J.V., Krsek M., Sucharda P., Murphy L.J. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes (Lond).* — 2005. — 29: 1308-14.
- Gumbs A.A., Modlin I.M., Ballantyne G.H. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes Surg.* — 2005. — 15: 462-73.
- McDade T.P., Perugini R.A., Vittimberga F.J. Jr., Carrigan R.C., Callery M.P. Salicylates inhibit NF-kappaB activation and enhance TNF-alpha-induced apoptosis in human pancreatic cancer cells. *J Surg Res.* — 1999. — 83: 56-61.
- Somasundar P., Yu A.K., Vona-Davis L., McFadden D.W. Differential effects of leptin on cancer in vitro. *J Surg Res.* — 2003. — 113: 50-5.
- Gumbs A.A., Bessler M., Milone L., Schroppe B., Chabot J. Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis. *Surg Obes Relat Dis.* — 2008. — 4: 186-93.
- Ballantyne G.H., Gumbs A., Modlin I.M. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. *Obes Surg.* — 2005. — 15: 692-9.
- Pitt H.A. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford).* — 2007. — 9: 92-7.
- Mathur A., Marine M., Lu D. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford).* — 2007. — 9: 312-8.
- Chang M.C., Chang Y.T., Su T.C. et al. Adiponectin as a potential differential marker to distinguish pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Pancreas.* — 2007. — 35: 16-21.
- Papachristou G.I., Papachristou D.J., Avula H., Slivka A., Whitcomb D.C. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology.* — 2006. — 6: 279-85.
- Martinez J., Johnson C.D., Sanchez-Paya J. et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology.* — 2006. — 6: 206-9.
- Algul H., Treiber M., Lesina M., Schmid R.M. Mechanisms of disease: chronic inflammation and cancer in the pancreas — a potential role for pancreatic stellate cells? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* — 2007. — 4: 454-62.
- Ebrahimi B., Tucker S.L., Li D., Abbruzzese J.L., Kurzrock R. Cytokines in pancreatic carcinoma: correlation with phenotypic characteristics and prognosis. *Cancer.* — 2004. — 101: 2727-36.
- Farrow B., Sugiyama Y., Chen A. et al. Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development. *Ann Surg.* — 2004. — 239: 763-9; discussion 69-71.
- Fenton J.I., Hursting S.D., Perkins S.N., Hord N.G. Interleukin-6 production induced by leptin treatment promotes cell proliferation in an Apc (Min/+) colon epithelial cell line. *Carcinogenesis.* — 2006. — 27: 1507-15.
- Cozen W., Gebregziabher M., Conti D.V. et al. Interleukin-6-related genotypes, body mass index, and risk of multiple myeloma and plasmacytoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2006. — 15: 2285-91.
- Okada S., Okusaka T., Ishii H. et al. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* — 1998. — 28: 12-5.
- Anderson K.E., Johnson T.W., Lazovich D., Folsom A.R. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* — 2002. — 94: 1168-71.
- Falconer J.S., Fearon K.C., Plester C.E., Ross J.A., Carter D.C. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg.* — 1994. — 219: 325-31.
- Barber M.D., McMillan D.C., Wallace A.M. et al. The response of leptin, interleukin-6 and fat oxidation to feeding in weight-losing patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer.* — 2004. — 90: 1129-32.
- Makino T., Noguchi Y., Yoshikawa T., Doi C., Nomura K. Circulating interleukin 6 concentrations and insulin resistance in patients with cancer. *Br J Surg.* — 1998. — 85: 1658-62.
- Wigmore S.J., Fearon K.C., Sangster K. et al. Cytokine regulation of constitutive production of interleukin-8 and -6 by human pancreatic cancer cell lines and serum cytokine concentrations in patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol.* — 2002. — 21: 881-6.
- Martignoni M.E., Kunze P., Hildebrandt W. et al. Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia. *Clin Cancer Res.* — 2005. — 11: 5802-8.
- Amaral M.E., Barbuio R., Milanski M. et al. Tumor necrosis factor-alpha activates signal transduction in hypothalamus and modulates the expression of proinflammatory proteins and orexigenic/anorexigenic neurotransmitters. *J Neurochem.* — 2006. — 98: 203-12.
- Gumbs A. Obesity, Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *OBES SURG.* — 2008. — 18: 1183-1187.