

## ZAKLJUČNO POROČILO

*o rezultatih internega raziskovalnega projekta UKC Maribor  
za obdobje od 18. 9. 2020 do 17. 9. 2023*

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta:</b>	IRP-2020/01-09	
<b>Naslov projekta:</b>	VLOGA HORMONA STRADANJA – LEPTINA PRI PATOGENEZI POOPERATIVNE ANOREKSIIJE IN DOLGOROČNI PROGNOZI PO ODPRTIH IN LAPAROSKOPSKIH OPERACIJAH ZARADI RAKA ŽELODCA	
<b>Vodja projekta:</b>	doc. dr. Tomaž JAGRIČ, dr. med.	
<b>Trajanje projekta (leta, od-do):</b>	3 leta	18. 9. 2020 - 17. 9. 2023
<b>Velikost projekta</b>	<input checked="" type="checkbox"/> mali (do 10.000,00 EUR)	<input type="checkbox"/> veliki (do 50.000,00 EUR)

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

#### 1. Poročilo o realizaciji predloženega programa raziskovalnega projekta - opis raziskave (izhodišča, predstavitev problema, metode dela), ugotovljeni rezultati in uporaba (največ do 3 strani)

##### Izhodišča

Namen naše raziskave je bil določanje vloge laparoskopije pri pojavu pooperativne anoreksije in vloga leptina pri etiologiji raka želodca. Projekt je bil zastavljen v dveh fazah. V prvi fazi smo preučevalo povezavo med laparoskopijo, pooperativnim nivojem leptina in pojavom anoreksije. Anoreksija je ena izmed glavnih dejavnikov, ki določa hitrost okrevanja po operaciji želodca. Posebno pogosto nastane po velikih posegih in pri bolnikih, ki so pred operacijo prejeli kemoterapijo. Obenem anoreksija po operaciji pomembno vpliva na dolgoročno preživetje in slabšo kvaliteto življenja. Vse več dokazov je, da vnetni odgovor igra ključno vlogo pri spremembah prebavnega trakta in povzroča anoreksijo pri onkoloških bolnikih. Med vnetnimi citokini je vse več dokazov, da igra leptin, adipokin iz maščobnega tkiva, pomembno vlogo pri etiologiji anoreksije po operaciji. Deluje centralno in zavira sproščanje neuropeptida Y iz hipotalamusa. Neuropeptid Y spodbuja apetit, zmanjša termogenezo, poveča nivo inzulina in kortizona v serumu. Ker laparoskopija zmanjša tkivno poškodbo in s tem vnetni odgovor, smo postavili hipotezo, da lahko z laparoskopsko gastrektomijo zmanjšamo vnetni odgovor pri bolnikih z rakom želodca, posledično zmanjšamo sproščanje leptina, in tako končno preprečimo ali skrajšamo anoreksijo po operacijah. Zato smo v raziskavi primerjali sproščanje leptina po operaciji v serumu bolnikov operiranih zaradi raka želodca po laparoskopski in odprti operaciji. Primerjali smo učinek leptina na pokazatelje prehranjenosti bolnika in hitrost okrevanja po operaciji.

##### Metode

Pri 54 zaporednih bolnikih operiranih zaradi raka želodca smo merili nivoje leptina po operaciji, albumina in hemoglobina v serumu. Rezultate meritev smo primerjali med bolniki po odprti in laparoskopski odstranitvi želodca. Dokazovali smo povezave med serumskimi vrednostmi leptina in klinično-patološkimi, demografskimi značilnostmi, serumskimi vrednostmi hemoglobina in albumina.

##### Rezultati

Serumske koncentracije leptina na dan sedem so bile značilno povezane s spolom ( $p=0.004$ ), BMI

( $p=0.002$ ) in diferenciacijo tumorja ( $p=0.033$ ). Pri bolnikih z vrednostimi  $CRP < 100 \text{ mg/l}$  so bile vrednosti leptina na sedmi pooperativni dan bistveno nižje po laparoskopski operaciji kot po odprti operaciji ( $p=0.042$ ). V tej podskupini smo opazili tudi bistveno razliko med leptinom na dan sedem po operaciji in BMI ( $p=0.001$ ). Multivariatni regresijski model je pokazal značilno povezavo med relativno koncentracijo leptina na dan sedem in laparoskopsko operacijo (Beta  $-0.688$ ;  $p < 0.0001$ ), spolom, BMI, lokacijo tumorja, T stadijem, N stadijem diferenciacijo tumorja, perinevralno invazijo, Lauren histološkim tipom in ulceriranim tumorjem. Pri bolnikih z nivojem  $CRP < 100 \text{ mg/l}$  so bile vrednosti albumina sedmi dan po operaciji bistveno višje v skupini bolnikov po laparoskopski operaciji kot po odprti operaciji.

#### Zaključek

Laparoskopska operacija je povzročila bistveno nižji serumski leptinski odgovor in višjo vrednost serumskih albuminov na dan sedem po operaciji kot odprta operacija v podskupini z vrednostimi  $CRP < 100 \text{ mg/l}$ . Ti rezultati kažejo na to, da lahko z laparoskopsko gastrektomijo bolnikom znižamo leptinski odgovor, kar vodi v zmanjšanje pooperativne anoreksije in izboljšamo prehrambeni status ob odpustu, kar se kaže z višjimi vrednostimi albumina v serumu.

V drugi fazi smo preučevali vlogo leptina pri etiologiji raka želodca pri bolnikih s povišano telesno težo.

V drugi del raziskave smo vključili 64 bolnikov z rakom želodca in določili njihove predoperativne vrednosti leptina v serumu.

Ugotovili smo, da so bile vrednosti leptina pred operacijo značilno povezane z položajem raka v zgornji tretjini želodca ( $p = 0.04$ ), z zaporo piloričnega dela želodca ( $p < 0.0001$ ), nivojem  $CRP$  ( $p = 0.03$ ) in BMI bolnikov ( $p < 0.0001$ ). Bolniki z visokimi nivoji leptina so imeli bistveno večji delež intestinalnega tipa raka želodca in bolje diferenciran rak v primerjavi z bolniki z nižjimi vrednostmi leptina pred operacijo. Linearni regresijski model je potrdil da je nivo leptina značilno povezan z položajem raka želodca v zgornji tretjini, BMI, visoko vrednostjo albumina pred operacijo in zaporo piloričnega dela želodca. Coksov model ogroženosti je potrdil, da so imeli bolniki z višjimi vrednostimi leptina slabše preživetje.

Drugi del raziskave smo zaključili z ugotovitvijo, da je bil letin značilno povezan s položajem raka želodca v zgornji tretjini in da je leptin verjetno prispeval k etiologiji raka v zgornji tretjini pri bolnikih z visokim BMI.

Omenjene rezultate smo objavili v odprti indeksirani reviji *Biomolecules preprints* (DOI: 10.20944/preprints202109.0263.v1). Članek je v recenziji za revijo *Biomolecules* (IF: 4.6). Povzetek raziskave je bil poslan kot prispevek za IGCC 2021 (mednarodni kongres za rak želodca).

JAGRIČ, Tomaž, HLADNIK, Gaja, KOLARIČ, Rok, DUGONIK, Marjeta, HOMŠAK, Evgenija. Does leptin cause proximal gastric cancer in the obese? The role of serum leptin in the etiology of proximal gastric cancer. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2023, [v tisku][str. 1-8], ilustr. ISSN 1868-1891. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hmbci-2022-0101/html>, <https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0101>, DOI: 10.1515/hmbci-2022-0101. [COBISS.SI-ID 178840067]

HLADNIK, Gaja, POTRČ, Stojan, ILIJEVEC, Bojan, JAGRIČ, Tomaž, PIVEC, Vid, IVANECZ, Arpad, HORVAT, Matjaž. Preoperative nutritional assessment in gastric cancer patients: a single center experience. *Gastroenterolog : revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo*. okt. 2023, letn. 27, supl. 1, str. 72-73. ISSN 1408-2756. <https://szgh.si/clani-2/gastroenterolog/oktober-2023-letnik-27-suplement-1-2/>. [COBISS.SI-ID 172871171]

Rezultate raziskave smo predstavili kot predavanje na svetovnem kongresu za rak želodca v Yokohami na Japonskem:

JAGRIČ, Tomaž. *Leptin postoperative anorexia and its role in proximal gastric cancer development in obese : lecture at International Gastric Cancer Congress 2023 (IGCC 2023), Yokohama, June 14-17, 2023*. [COBISS.SI-ID 161530115]

V okviru raziskave smo prijavili tudi doktorsko nalogo.

## 2. Ocena stopnje realizacije in zastavljenih raziskovalnih ciljev (obkrožite)

X DA  NE

Če je odgovor NE, napišite kratko utemeljitev

**3. Pridobitev za UKC Maribor - doktorska disertacija, članek, prispevek na znanstveni konferenci/simpoziju ali kongresu, patent, uvedba novih dejavnosti, smernic in metod ali izboljšanje že obstoječih itd. (največ do 1 stran)**

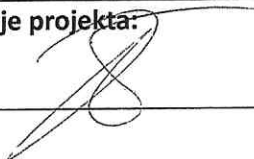
Doktorska disertacija, magistrska naloga, raziskovalna naloga, specialistična naloga:
Objavljeni članki: Biomolecules preprints (DOI: 10.20944/preprints202109.0263.v1). Članek je v recenziji za revijo Biomolecules (IF: 4.6). Povzetek raziskave je bil poslan kot prispevek za IGCC 2021 (mednarodni kongres za rak želodca). JAGRIČ, Tomaž, HLADNIK, Gaja, KOLARIČ, Rok, DUGONIK, Marjeta, HOMŠAK, Evgenija. Does leptin cause proximal gastric cancer in the obese? The role of serum leptin in the etiology of proximal gastric cancer. <i>Hormone molecular biology and clinical investigation</i> . 2023, [v tisku][str. 1-8], ilustr. ISSN 1868-1891. <a href="https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hmbci-2022-0101/html">https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hmbci-2022-0101/html</a> , <a href="https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0101">https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0101</a> , DOI: 10.1515/hmbci-2022-0101. [COBISS.SI-ID 178840067] HLADNIK, Gaja, POTRČ, Stojan, ILIJEVEC, Bojan, JAGRIČ, Tomaž, PIVEC, Vid, IVANECZ, Arpad, HORVAT, Matjaž. Preoperative nutritional assessment in gastric cancer patients: a single center experience. <i>Gastroenterolog : revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo</i> . okt. 2023, letn. 27, supl. 1, str. 72-73. ISSN 1408-2756. <a href="https://szgh.si/clani-2/gastroenterolog/oktober-2023-letnik-27-suplement-1-2/">https://szgh.si/clani-2/gastroenterolog/oktober-2023-letnik-27-suplement-1-2/</a> . [COBISS.SI-ID 172871171]
Nove metode, smernice, dejavnosti:
Prispevki (konference, srečanja, kongresi, simpoziji): JAGRIČ, Tomaž. <i>Leptin postoperative anorexia and its role in proximal gastric cancer development in obese : lecture at International Gastric Cancer Congress 2023 (IGCC 2023), Yokohama, June 14-17, 2023</i> . [COBISS.SI-ID 161530115]

**4. Sumaričen prikaz ciljev projekta (obvezno izpolnite!)**

	Doktorat, magisterij, raziskovalna ali specialistična naloga	Objavljeni članki	Nove metode, smernice, dejavnosti	Prenos znanja (konference, srečanja, kongresi, simpoziji)
(DA/NE)	Da	Da	Ne	Da
Število	1	4	0	1

Datum:  
6.1.2024

Podpis vodje projekta:



**Izpolni Oddelek za znanstveno-raziskovalno delo**

**REALIZACIJA PROJEKTA**

- CILJI IZPOLNJENI V CELOTI  
 CILJI DELNO IZPOLNJENI  
 CILJI NISO IZPOLNJENI

**Pregledal in ocenil predstojnik OZRD:**

Podpis: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

**Porabljena sredstva (v EUR):**

\_\_\_\_\_