

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Μεταβολικό σύνδρομο και καρκινογένεση

Ο όρος μεταβολικό σύνδρομο περιγράφει τη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης με την ανάπτυξη διαφόρων χρόνιων νοσημάτων, περιλαμβανομένου και του καρκίνου. Ωστόσο, η αιτιοπαθογενετική σχέση μεταξύ των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου παραμένει αδιευκρίνιστη. Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και σακχαρώδους διαβήτη, ενώ σχετίζεται άμεσα με τη διαδικασία της αγγειογένεσης. Η συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της ανάπτυξης κακοηθειών αντιστοιχεί σε μεγάλο οικονομικό κόστος στα προγράμματα υγείας. Στη ρύθμιση του σωματικού βάρους συμβάλλει αποτελεσματικά η δράση της λεπτίνης, η οποία είναι μια ορμόνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό και δρα στον εγκέφαλο ρυθμίζοντας την πρόληψη της τροφής. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα και κλινικές μελέτες, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, η λεπτίνη φαίνεται να συσχετίζεται με την ανάπτυξη κακοήθων εξεργασιών. Επιπλέον, η αντιπονεκτίνη, που είναι και αυτή μια ορμόνη η οποία παράγεται από το λιπώδη ιστό και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο σακχαρώδη διαβήτη και σε καρδιαγγειακά συμβαμάτα, φαίνεται ότι συμμετέχει επίσης στη διαδικασία της ανάπτυξης και της εγκατάστασης διαφόρων κακοηθειών. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται πρόσφατες μελέτες που υποστηρίζουν τον αιτιολογικό ρόλο του μεταβολικού συνδρόμου στην ανάπτυξη του καρκίνου, καθώς και τη στενή επικοινωνία των καρκινικών κυττάρων με τα λιποκύτταρα, που φαίνεται να αποτελεί αναγκαία και ικανή συνθήκη στη βιολογία του όγκου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μεταβολικό σύνδρομο περιγράφεται ως η πολυ-παραγοντική οντότητα που οδηγεί στην επιτάχυνση της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και τύπου 2 διαβήτη, ενώ χαρακτηρίζεται από σπλαγχνική και ενδοκοιλιακή παχυσαρκία, αντοχή στη γλυκόζη, υπέρταση, χαμηλή HDL-χοληστερόλη και υψηλά τριγλυκερίδια. Εάν υπάρχουν >3 ή τουλάχιστον τρεις από τους προαναφερθέντες παράγοντες, στοιχειοθετείται η ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου. Ο Gerald Reaven περιέγραψε για πρώτη φορά το σύνδρομο, το 1988.¹ Η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται η απαρχή του συνδρόμου, που οδηγεί και στην ανάπτυξη του συνόλου των επιμέρους παραγόντων του. Η ινσουλινοαντίσταση είναι προδιαβητική κατάσταση και σχετίζεται άμεσα με την παχυσαρκία.

Η θεώρηση ότι το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα για την καρκινογένεση υποστηρίζεται από περιορισμένες αλλά πολλά υποσχόμενες επιδημιολογικές και παρεμβατικές μελέτες.

Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου στο γενικό

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(4):622-634
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(4):622-634

Ι. Λεγάκης,¹
Κ. Συρίγος²

¹Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν», Αθήνα
²Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα

Metabolic syndrome
and carcinogenesis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντιπονεκτίνη
Ινσουλινοαντίσταση
Καρκινογένεση
Λεπτίνη
Μεταβολικό σύνδρομο

Υποβλήθηκε 23.10.2009
Εγκρίθηκε 13.11.2009

πληθυσμό είναι υψηλή και αυξάνεται παράλληλα με την επίπτωση των κακοηθειών σε παγκόσμια κλίμακα.^{2,3} Οι περισσότερες από τις υπάρχουσες επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν αιτιολογικές σχέσεις μεταξύ παχυσαρκίας, ανάπτυξης κακοήθειας και θνησιμότητας. Η παχυσαρκία θεωρείται μειζων παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη κακοηθειών, ενώ σχετίζεται με υψηλότερους δείκτες θνησιμότητας για τα περισσότερα είδη καρκίνου. Ο σακχαρώδης διαβήτης, όπου, όπως είναι γνωστό, η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο εκλυτικό παράγοντα, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τόσο για το σύνολο των κακοηθειών όσο και για την ανάπτυξη συγκεκριμένων τύπων καρκίνου.^{4,5}

Τα τελευταία χρόνια, σύμφωνα με αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών, το μεταβολικό σύνδρομο έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη και την πορεία νεοπλασματικών νόσων. Συγκεκριμένα, το μεταβολικό σύνδρομο έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη καρκίνου στο παχύ έντερο,^{6,7} καρκίνου στον προστάτη,⁸⁻¹⁰ καθώς και επανεμφάνισης καρκίνου στο μαστό.¹¹

Περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα έχουν καταγρα-

φεί στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την αιτιολογική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με την εμφάνιση και την ανάπτυξη του καρκίνου. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι υπάρχει μια μηχανιστική συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και του καρκίνου. Η παχυσαρκία εμπλέκεται αιτιολογικά στην ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων σε πολλαπλά επίπεδα ανάπτυξής τους, μέσω ρυθμιστικών μεταβολικών οδών που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, την απόπτωση, τη μετάσταση και την αγγειογένεση. Τα περισσότερα άτομα με παχυσαρκία είναι ινσουλινοάντοχα, μια κατάσταση που οδηγεί δυνητικά σε μείωση της οξειδωσης και της αποδόμησης των λιπαρών οξέων στο ήπαρ και τους σκελετικούς μυς. Μείωση της οξειδωτικής ικανότητας, δυσλειτουργία στη μιτοχονδριακή λειτουργία και μεταβολές στη συγκέντρωση αντιποκινών, όπως αντιπνεκτίνης, λεπτίνης, καθώς και του TNF- α , συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης και την απότοκο υπερινσουλιναϊμία. Στη συνέχεια, τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του αυξητικού παράγοντα που προσομοιάζει με την ινσουλίνη -1 (IGF-1), ο οποίος διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην καρκινογένεση και στην ογκογένεση.

2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου εισήχθη στην Ιατρική εδώ και αρκετά χρόνια από τον Gerald Reaven ως σύνδρομο X.¹² Η συσχέτιση μεταξύ της ινσουλινοαντίστασης και του καρδιαγγειακού κινδύνου έχει πιστοποιηθεί σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς και η αιτιολογική σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με πολλές χρόνιες παθήσεις, όπως σπλαγγχνική παχυσαρκία, διαβήτη, υπέρταση, εγκεφαλικό επεισόδιο και καρκίνο.^{13,14} Πρόσφατα, η έννοια και οι επιπλοκές του μεταβολικού συνδρόμου ήλθαν στην επικαιρότητα λόγω των αποτελεσμάτων της εργασίας των Kahn et al,¹⁵ τα οποία δείχνουν ότι ο σχετικός κίνδυνος για μια πληθώρα νόσων εμφανίζεται ανεξάρτητα αλλά αποτελεί κοινό στοιχείο για ορισμένους ασθενείς. Πιστεύεται ότι η σύγχυση που επικρατεί σχετικά με το μεταβολικό σύνδρομο οφείλεται στη διαφορά μεταξύ επιδημιολογικών και παθοφυσιολογικών δεδομένων. Κατά τη διεξαγωγή επιδημιολογικών μελετών είναι αρκετά δύσκολο να διαπιστωθούν αιτιολογικές σχέσεις, γιατί τα αποτελέσματα προέρχονται από πληθυσμούς, οι οποίοι στην πορεία της μελέτης διασταυρώνονται είτε ανακατατάσσονται. Ωστόσο, αν διαπιστωθεί η δημιουργία ή η ανεύρεση μιας κατάστασης στην πορεία του χρόνου, ενδεχομένως να στοιχειοθετηθούν αιτιολογικά στοιχεία. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά στοιχεία, το

μεταβολικό σύνδρομο εκπροσωπεί την αιτιολογική σχέση μεταξύ παχυσαρκίας, ινσουλινοαντοχής και υπερινσουλιναϊμίας. Ειδικότερα για τις ανάγκες της παρούσας ανασκόπησης, το μεταβολικό σύνδρομο ορίζεται ως η σπλαγγχνική και υποδόρια παχυσαρκία που σχετίζεται με ηπατική ινσουλινοαντίσταση και υψηλά επίπεδα ελευθέρων λιπαρών οξέων, αδιποκινών και υπερινσουλιναϊμίας. Η υπερινσουλιναϊμία, που είναι αποτέλεσμα του μεταβολικού συνδρόμου, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου και καρδιαγγειακής νόσου.^{16,17}

2.1. Παχυσαρκία και υπερινσουλιναϊμία

Αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται λόγω αύξησης του λιπώδους ιστού, σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολλαπλών κλινικών μελετών. Σε περιορισμένο αριθμό, μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η μείωση του λιπώδους ιστού είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας,¹⁸ αν και απαιτούνται περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Η παρατήρηση που είναι ευρύτερα γνωστή αφορά στο γεγονός ότι η πρόσληψη υψηλής σε λίπος δίαιτας οδηγεί σε αύξηση του λιπώδους ιστού και ινσουλινοαντίσταση. Στους σκύλους, μικρή αύξηση στην περιεκτικότητα του λίπους στη διατροφή που δεν συνοδεύεται από αύξηση των θερμίδων έχει ως άμεσο αποτέλεσμα την αύξηση του λιπώδους ιστού και της ινσουλινοαντίστασης. Η ινσουλινοευαισθησία μετρήθηκε κατά τη διάρκεια ευγλυκαιμικού clamp, όπου φάνηκε ότι η ελάττωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης στο ήπαρ ήταν η πρωταρχική βλάβη για την ανάπτυξη της ινσουλινοαντοχής. Η έγχυση ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του clamp απέτυχε να μειώσει την παραγωγή γλυκόζης, μολονότι η δράση της ινσουλίνης στην αποδόμηση της γλυκόζης παρέμεινε (στο σκελετικό μυ) στα φυσιολογικά επίπεδα.¹⁹ Η χρονική διάρκεια των αλλαγών στο μεταβολισμό της ινσουλίνης προσδιορίζει την άμεση εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης (1–2 εβδομάδες). Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι η αύξηση της ινσουλίνης στο πλάσμα συμβαίνει σταδιακά και διαρκεί 5–6 εβδομάδες. Πιθανόν αυτό συμβαίνει λόγω αύξησης είτε της ευαισθησίας των β-κυττάρων από τη λήψη τροφής είτε λόγω αύξησης του αριθμού των β-κυττάρων με πολλαπλασιασμό τους είτε λόγω ελάττωσης της απόπτωσης.²⁰ Εξίσου σημαντική είναι η μείωση της κάθαρσης της ινσουλίνης που παρατηρείται στο ήπαρ. Σε λεπτόσωμους σκύλους, το ήπαρ μεταβολίζει >50% της βιοδραστικής ινσουλίνης.²¹ Αύξηση της δίαιτας σε λίπος ελαττώνει την κάθαρση κατά 30%, με αποτέλεσμα την αύξηση του βιοδραστικού κλάσματος της ινσουλίνης στη συστηματική κυκλοφορία. Η αυξημένη παραγωγή σε συνδυασμό με τη μειωμένη κάθαρση οδηγεί στην εμφάνιση της υπερινσουλιναϊμίας.

Ο συνδυασμός της μέτριας αύξησης του διαιτητικού λίπους, της ηπατικής ινσουλινοαντοχής, της ελαττωμένης κάθαρσης της ινσουλίνης από το ήπαρ, καθώς και της υπερινσουλιναϊμίας νηστείας με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης, προσομοιάζει με το μεταβολικό σύνδρομο που παρατηρείται σε παχύσαρκους. Στον άνθρωπο, είναι γνωστό ότι η μείωση του λιπώδους ιστού με δίαιτα ή άσκηση οδηγεί σε ελάττωση της ινσουλινοαντίστασης και της ινσουλίνης του πλάσματος. Τέτοιες προσεγγίσεις οδηγούν σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη²² και, δυνητικά, του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος, καθώς και καρκίνου στο παχύ έντερο και στο μαζικό αδένα. Ινσουλινοευσητοποιητές έχουν δοκιμαστεί προς αυτή την κατεύθυνση, αλλά για περιορισμένο χρόνο λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.²³

3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Σύμφωνα με τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο λιπώδης ιστός ανήκει στους ενεργούς ιστούς και δρα ως ενδοκρινής αδένας, εκκρίνοντας μια πλειάδα μακρομορίων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογική σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης. Είναι γεγονός ότι μετά από μια υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος δίαιτα για 6 εβδομάδες, σε σκύλους, παρατηρήθηκε αύξηση στο μέγεθος των λιποκυττάρων, καθώς και στην εμφάνιση νέων κυττάρων ειδικά στην περιοχή του σπλαγχνικού λίπους. Οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε μεταβολές μορίων που όταν εισέρχονται στην πυλαία επηρεάζουν την ινσουλινοαντοχή. Στα μόρια αυτά ανήκουν οι κυτταροκίνες, όπως η λεπτίνη, η ιντερλευκίνη-6, ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α, καθώς και η αντιπνεκτίνη, που σχετίζεται με ελαττωμένη ινσουλινοαντίσταση.²⁴ Επιπρόσθετο ρόλο διαδραματίζουν και οι αυξήσεις των λιπαρών οξέων. Λόγω της αύξησης στις τριγλυκερόλες, που παρατηρείται στα κύτταρα του λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία, είναι λογικό να υποθέτει κάποιος ότι τα προϊόντα αποδόμησής τους, που είναι τα τριγλυκερίδια, συσχετίζονται με τη διαδικασία της ινσουλινοαντοχής που παρουσιάζεται στην παχυσαρκία. Κατά τη χορήγηση λιπαρού γεύματος, αμέσως δημιουργείται μια κατάσταση ινσουλινοαντοχής που σχετίζεται με αύξηση των τριγλυκεριδίων και επακόλουθη υπερινσουλιναϊμία.²⁵ Ωστόσο, στην παχυσαρκία παρατηρείται ήπια αύξηση των τριγλυκεριδίων στο αίμα, γεγονός που προκαλεί σκεπτικισμό όσον αφορά στο ρόλο που διαδραματίζουν στην ινσουλινοαντοχή μακροχρόνια.

4. ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και υπέρτασης οδή-

γησε τους Landerberg et al²⁶ να προτείνουν ότι η παχυσαρκία δραστηριοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα έχει διαπιστωθεί περιοδική συσχέτιση στη λειτουργία τους.²⁷ Συγκεκριμένα, έχει καταγραφεί η έκκριση λιπαρών οξέων και γλυκερόλης ανά 10–11 min σε περίοδο νηστείας. Ουσιαστικά, οι ώσεις αυτές καταστέλλονται πλήρως με τη χορήγηση β-3 αναστολέα βουπραχόλης.²⁸ Συμπερασματικά, φαίνεται ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ευθύνεται τουλάχιστον για τη σπλαγχνική λιπόλυση που παρατηρείται σε περιόδους νηστείας.

Ποικίλοι παράγοντες υποστηρίζουν το δυνητικό ρόλο των τριγλυκεριδίων στην ανάπτυξη της ινσουλινοευσητοσίας κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας διαίτας υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Η υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δίαιτα αυξάνει την εναπόθεση τριγλυκερολών στο σπλαγχνικό λιπώδη ιστό καθώς και στον υποδόριο λιπώδη ιστό. Πρόσφατα, βρέθηκε ότι διαφέρει ο τύπος της εναπόθεσης του λιπώδους ιστού. Συγκεκριμένα, κατά την υποδόρια εναπόθεση αυξάνεται ο όγκος των μεμονωμένων λιποκυττάρων, ενώ στο σπλαγχνικό λίπος παρατηρείται αύξηση και του αριθμού των λιποκυττάρων. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη σημασία του σπλαγχνικού λίπους στην αποταμιευτική δυνατότητα του λιπώδους ιστού. Επιπλέον, πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν τη θεώρηση ότι η ινσουλίνη δρα περισσότερο στο υποδόριο λίπος, ενώ στο σπλαγχνικό λίπος η δράση της, που είναι η κυτταρική λιπόλυση, δεν ευοδώνεται. Αντίθετα, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα δρα περισσότερο στο σπλαγχνικό λιπώδη ιστό συγκριτικά με τον υποδόριο. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αυξάνει την ποσότητα των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, ενώ η ινσουλίνη αδυνατεί να προκαλέσει αναλογικά την κυτταρική λιπόλυση, με αποτέλεσμα την αύξηση της εναπόθεσης. Πώς όμως θα εξηγηθεί ο σημαντικός ρόλος των τριγλυκεριδίων στην αύξηση του λιπώδους ιστού ενώ η συγκέντρωσή τους καταγράφεται σε χαμηλά επίπεδα σε περιόδους νηστείας σε παχύσαρκους;

Την απάντηση στο παραπάνω ερώτημα έδωσαν τα αποτελέσματα της 24ωρης καταγραφής των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο αίμα, όπου καταγράφηκε μια αύξηση της τάξης του 60% των τριγλυκεριδίων, που συμβαίνει όμως κατά τις βραδινές ώρες και συγκεκριμένα σε τιμή που προσεγγίζει τα 1.000 μmol/L.²⁹

Τα λιπαρά οξέα μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ορισμένων τύπων καρκίνων.³⁰ Επιπλέον, ορισμένα λιπαρά οξέα έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες.³¹ Επιπρόσθετα, το μακριάς αλύσου μονοακόρεστο λιπαρό ολεϊκό οξύ έχει βρεθεί ότι διεγείρει τα κύτταρα από καρκίνο του μαστού

στον άνθρωπο.³² Οι παρατηρήσεις αυτές πιστοποιούν ότι τα λιπαρά οξέα δρουν στην ογκογένεση είτε άμεσα διεγείροντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό είτε έμμεσα αναστέλλοντας την κυτταρική ανοσία.

5. Ο ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η υπερινσουλιναίμια έχει αναφερθεί ως ο αιτιολογικός παράγοντας στη συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ της ινσουλινοαντίστασης και του καρκίνου. Η υπερινσουλιναίμια αναπτύσσεται δευτεροπαθώς λόγω της ινσουλινοαντίστασης από την παχυσαρκία. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι η ινσουλινοαντίσταση έχει ως αποτέλεσμα ήπια διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης, αλλά η μικρή αυτή αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης διεγείρει την ευαισθησία των β-κυττάρων, προκαλώντας τον πολλαπλασιασμό τους και καταστέλλοντας την απόπτωσή τους.

Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη συμμετοχή της γλυκόζης στην υπερινσουλιναίμια που παρατηρείται κατά την αύξηση του σωματικού βάρους. Αντίθετα, τα πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν μια τάση μείωσης της συγκέντρωσης της γλυκόζης κατά τη διάρκεια δαίτας υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος.³³ Επιπρόσθετα, δεν παρατηρείται αύξηση και στους ακόλουθους παράγοντες κατά τη διάρκεια της υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος δαίτας: στο πεπτίδιο που προσομοιάζει με το γλυκογόνο (GLP-1), στην κορτιζόλη και στην αυξητική ορμόνη. Ο μοναδικός παράγοντας που αυξάνεται στο αίμα σε υψηλά ποσοστά είναι τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατά τις νυκτερινές ώρες. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η αύξηση των λιπαρών οξέων είναι υπεύθυνη τόσο για την αύξηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης όσο και για την ανάπτυξη της ινσουλινοαντοχής. Τα τριγλυκερίδια είναι υπεύθυνα για την αύξηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης σε πολλά είδη και, επιπλέον, οι Nolan et al³⁴ έδειξαν ότι τα τριγλυκερίδια συμβάλλουν στην ινσουλινοπαραγωγή και στα ποντίκια. Έτσι, φαίνεται ότι τα τριγλυκερίδια έχουν διττό ρόλο: (α) συμβάλλουν άμεσα στην καρκινογένεση και (β) η συμβολή αυτή μεγιστοποιείται με την αύξηση της ινσουλίνης που παράλληλα προκαλείται από τη δράση τους.

6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ

Η λεπτίνη, που αποτελεί προϊόν έκφρασης του γονιδίου *ob/gene*, είναι μια πολυπαραγοντική ορμόνη η οποία παράγεται κυρίως από το λιπώδη ιστό. Ο κυριότερος ρυθμιστικός παράγοντας των επιπέδων της λεπτίνης στο αίμα είναι η μάζα του λιπώδους ιστού. Η συγκέντρωση της λεπτίνης στο αίμα εμφανίζει θετική συσχέτιση με

τον ολικό λιπώδη ιστό και λιγότερο με το δείκτη μάζας σώματος.³⁵⁻⁴¹ Έτσι, τα επίπεδα της λεπτίνης παρουσιάζουν σημαντική αύξηση στην παχυσαρκία,⁴² ενώ ελαττώνονται σημαντικά σε λιποδυστροφικές καταστάσεις.^{43,44} Η αύξηση της λεπτίνης στον ορό, που παρατηρείται σε παχύσαρκους, σχετίζεται άμεσα με την αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού καθώς και με την αύξηση της απελευθέρωσης της λεπτίνης από τα υπερπλαστικά κύτταρα του λιπώδους ιστού.⁴³⁻⁴⁵ Η έκκριση της λεπτίνης σχετίζεται θετικά με το μέγεθος των λιποκυττάρων.⁴⁶

Η συγκέντρωση της λεπτίνης στο περιφερικό αίμα εξαρτάται από ένα πλήθος μεταβολικών παραγόντων με κυριότερο εκπρόσωπο την ινσουλίνη. Η ινσουλίνη διεγείρει τόσο την έκκριση της λεπτίνης όσο και την παραγωγή του mRNA της λεπτίνης.⁴⁷⁻⁵⁰ Τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται παράλληλα με την αύξηση της ινσουλίνης που παρατηρείται μετά από τη λήψη γεύματος^{38,43,50,51} και ελαττώνονται σε περιπτώσεις ανεπάρκειας της ινσουλίνης.⁵² Τα επίπεδα της λεπτίνης επηρεάζονται και από τα γλυκοκορτικοειδή, αν και ο μηχανισμός δράσης παραμένει αδιευκρίνιστος. Έχει αναφερθεί ότι η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή αυξάνει την απελευθέρωση της λεπτίνης τόσο σε πειραματικές όσο και σε κλινικές μελέτες,^{53,54} σε αντίθεση με το νυχθημερήσιο ρυθμό έκκρισης της λεπτίνης, που σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την έκκριση της κορτικοστερόνης. Επιπλέον, η χορήγηση λεπτίνης μειώνει τα επίπεδα κορτικοστερόνης σε *ob/ob* ποντίκια,⁵⁵ ελαττώνει την αύξηση της κορτικοστερόνης που παρατηρείται μετά από παρατεταμένο stress,⁵⁶ και αναστέλλει τη διέγερση των γλυκοκορτικοειδών μετά από χορήγηση αδενοκορτικοτροπίνης σε επινεφριδιακά κύτταρα.⁵⁷

Επιπλέον, η λεπτίνη έχει πιστοποιηθεί ότι εμπλέκεται σε διάφορες φυσιολογικές διαδικασίες. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η λεπτίνη που παράγεται από τη μητέρα αυξάνεται προοδευτικά και φθάνει στις ανώτερες τιμές κατά τη διάρκεια του δεύτερου εξαμήνου, όπου παραμένει σταθερή μέχρι τον τοκετό, οπότε και παρατηρείται μια μικρή μείωση.^{58,59} Η αύξηση των τιμών της λεπτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προηγείται των αλλαγών που συμβαίνουν στο λιπώδη ιστό. Επιπρόσθετα, η λεπτίνη έχει συσχετιστεί με ένα πλήθος λειτουργιών που λαμβάνουν χώρα κατά την εγκυμοσύνη, όπως εμβρυϊκή ανάπτυξη, αγγειογένεση, φυσιολογική έκβαση της εγκυμοσύνης, ανάπτυξη του μαζικού αδένου.⁶⁰⁻⁶⁵

Η λεπτίνη έχει πιστοποιηθεί ότι συμμετέχει τόσο στη διαδικασία της εφηβείας όσο και της γήρανσης όπου αυξάνεται και φαίνεται να συμβάλλει στην αύξηση του λιπώδους ιστού που παρατηρείται σε αυτή τη χρονική περίοδο της ζωής.⁶⁴⁻⁶⁷

Σύμφωνα με τη διαπιστωμένη συμμετοχή της λεπτίνης στις διαδικασίες της αύξησης και της αγγειογένεσης, είναι εύλογο να θεωρηθεί ότι τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης συμβάλλουν και σε διαδικασίες κυτταρικού πολλαπλασιασμού και ανάπτυξης του όγκου.

7. ΛΕΠΤΙΝΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗ

Είναι καθολικά αποδεκτό ότι η επανεμφάνιση του όγκου, καθώς και η ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων, αποτελούν δυσμενή προγνωστικά στοιχεία για την επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση οποιασδήποτε μορφής κακοήθους εξεργασίας. Η διαδικασία της μετάστασης περιλαμβάνει κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αγγειογένεση, καθώς και ένα πλήθος μεταβολών σε κυτταρικό επίπεδο, όπου τα κύτταρα του όγκου διηθούν την επιθηλιακή βασική μεμβράνη και επεκτείνονται στο ενδιάμεσο στρώμα. Από τη στιγμή αυτή, τα κύτταρα του όγκου περνούν στα λεμφικά αγγεία και στο αίμα, όπου μέσω αυτών δημιουργούν απομακρυσμένες μεταστατικές εστίες στο σώμα. Ωστόσο, ένας μικρός μόνο υποπληθυσμός των καρκινικών κυττάρων παρουσιάζει τον αναγκαίο φαινότυπο για την ολοκλήρωση των παραπάνω μεταβολών. Η υπόθεση που έχει διατυπωθεί σύμφωνα με τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζει ότι η αύξηση της βιοδραστικότητας της λεπτίνης, που είναι άμεσο αποτέλεσμα της παχυσαρκίας, καθώς και η αυξημένη πρόσληψη ορισμένων λιπαρών οξέων, δρουν καταλυτικά στη διαδικασία της καρκινογένεσης.

Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια, τόσο η ποσότητα όσο και το είδος του προσλαμβανόμενου λίπους συμβάλλουν στην ανάπτυξη χημικών παραγόντων που συντελούν στην εμφάνιση κακοήθειας τόσο στο παχύ έντερο όσο και στο μαζικό αδένω. ^{68,69} Σύμφωνα με τα δεδομένα, τα πολυακόρεστα n-6 λιπαρά οξέα έχουν διεγερτικό ρόλο ενώ τα n-3 λιπαρά οξέα έχουν κατασταλτικό ρόλο στην καρκινογένεση. Επιπλέον, η διαιτητική αύξηση του λίπους καθώς και των n-6 λιπαρών οξέων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του m-RNA της λεπτίνης στο λιπώδη ιστό, ενώ η πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων n-3 λιπαρών οξέων μειώνει τόσο το m-RNA της λεπτίνης στο λιπώδη ιστό ⁷⁰ όσο και τη συγκέντρωση της λεπτίνης στο αίμα. ^{71,72}

Η λεπτίνη δρα ως μιτογόνο σε πολλές κυτταρικές σειρές, όπως στα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών ινών, ^{62,73,74} σε φυσιολογικά και νεοπλασματικά κύτταρα του παχέος εντέρου, ⁷⁵ καθώς και σε κύτταρα του μαστού. ⁷⁶

Η αγγειογένεση είναι η φυσιολογική διαδικασία κατά την οποία δημιουργούνται νέα αγγεία, που είναι αναγκαία για την πραγματοποίηση φυσιολογικών διαδικασιών όπως

η επούλωση τραύματος, η εκκριτική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου και η εμφύτευση του ζυγωτού στη μήτρα. ^{77,78} Σε παθολογικές καταστάσεις, η διαδικασία της αγγειογένεσης συμμετέχει σε ένα ευρύ φάσμα νοσολογικών οντοτήτων, που εκτείνεται από τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ⁷⁹ μέχρι την ανάπτυξη και τη μεταστατική δραστηριότητα κακοήθων εξεργασιών. Η αγγειογενετική διεργασία αποτελείται από πολλαπλά βήματα και περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων, την παραγωγή πρωτεολυτικών ενζύμων-μεταλλοπρωτεασών, καθώς και τη μετανάστευση κυττάρων. Η επιτυχής έκβαση της διαδικασίας εξαρτάται από ένα πλήθος αυξητικών παραγόντων, εικοσανοειδών παραγώγων των λιπαρών οξέων, καθώς και της δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης C.

Ο ρόλος της λεπτίνης ως αγγειογενετικού παράγοντα έχει πρωτοπεριγραφεί ανεξάρτητα, τόσο από τους Sierra-Honigmann et al ⁸¹ όσο και από τους Bouloumie et al, το 1998. ⁶² Και οι δύο ερευνητικές ομάδες έδειξαν ότι η λεπτίνη διεγείρει την αγγειογένεση σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Επιπρόσθετα, οι Bouloumie et al έδειξαν ότι η λεπτίνη έχει διεγερτικό ρόλο και στον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων στα αγγεία.

Οι Rose και Connolly ⁸⁰ μελέτησαν το ρυθμιστικό ρόλο που διαδραματίζουν οι προσταγλανδίνες, καθώς και άλλα εικοσανοειδή παράγωγα του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων. Η σχέση μεταξύ της προσταγλανδίνης E2 και της λεπτίνης είναι αμφίδρομη. Στον υποθάλαμο, η λεπτίνη και οι προσταγλανδίνες ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής, με τη λεπτίνη να έχει βρεθεί ότι διεγείρει την παραγωγή προσταγλανδίνης E2 σε υποθαλαμικά κύτταρα ποντικών. Σε αντίθεση, οι Fain et al ⁸² έδειξαν ότι η προσταγλανδίνη E2 διεγείρει την απελευθέρωση της λεπτίνης σε κυτταροκαλλιέργειες λιπώδους ιστού από ποντικούς. Σε άλλη μελέτη, η έκκριση λεπτίνης από ανθρώπινα λιποκύτταρα που προήλθαν από παχύσαρκα άτομα παρουσίασε αύξηση τόσο μετά από προσθήκη προσταγλανδίνης E2 όσο και από πρόδρομη ουσία, το αραχιδονικό οξύ. ⁸³ Η αυξημένη παραγωγή της λεπτίνης σε παρουσία αραχιδονικού οξέος αναστέλλεται κατά την εκλεκτική αναστολή του ισοενζύμου κυκλοξυγενάση 2. Έχει δειχθεί *in vitro* ότι η εκλεκτική αναστολή που παρατηρείται στο ισοένζυμο κυκλοξυγενάση 2 μετά από χορήγηση rofecoxib αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των οιστρογονοανταποκρινόμενων κυττάρων που προέρχονται από καρκίνο του μαστού στον άνθρωπο μετά από τη χορήγηση λεπτίνης. ⁸⁴ Σύμφωνα με τα ανωτέρω, παράγοντες που μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων παρουσία υψηλών επιπέδων λεπτίνης θα πρέπει να αξιολογηθούν περαιτέρω για την πρόληψη και τη θεραπεία κακοήθων εξεργασιών.

8. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ

Η αντιπνεκτίνη, η οποία σχετίζεται με την πρωτεΐνη C1q του συμπληρώματος και έχει μοριακό βάρος 30 kDa, είναι το κύριο προϊόν των κυττάρων του λιπώδους ιστού⁸⁵ και δραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην ινσουλινοευσθησία^{86,87} και στη διαδικασία της φλεγμονής.^{88,89} Η αντιπνεκτίνη ρυθμίζει διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες, όπως το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων,⁹⁰ ενώ επιπρόσθετα, χαμηλά επίπεδα λιπαρών οξέων έχουν συσχετιστεί με την ινσουλινοαντίσταση, το διαβήτη τύπου 2⁹¹ και την αρτηριοσκλήρυνση.⁹² Πρόσφατα δεδομένα συσχετίζουν την αντιπνεκτίνη με την ανάπτυξη και την εξέλιξη κακοήθων εξεργασιών.

9. ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ

Η αντιπνεκτίνη, που αναφέρεται επίσης ως πρωτεΐνη συνδεδεμένη με ζελατίνη 28 (GBP28),⁹³ AdipoQ,⁹⁴ ACP30 (Acpr30),⁹⁵ ή και ως το παράγωγο του γονιδίου (apM1), παράγεται κατ' εξοχήν από το λευκό λιπώδη ιστό. Το γονίδιο της αντιπνεκτίνης εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3q27,⁹⁶ στην ίδια περιοχή του οποίου βρίσκονται γονίδια υπεύθυνα για προδιάθεση στο μεταβολικό σύνδρομο και στο διαβήτη τύπου 2 για τη λευκή φυλή.

Ορισμένοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της αντιπνεκτίνης σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα αντιπνεκτίνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη,⁹⁷ αλλά το αν οι πολυμορφισμοί αυτοί συνδέονται με αυξημένη συχνότητα κακοηθειών παραμένει ακόμη αντικείμενο έρευνας. Η συγκέντρωση της αντιπνεκτίνης σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη γλυκόζη κατά τη διάρκεια της σακχαραιμικής καμπύλης.⁹⁸ Υψηλότερη κατανάλωση φυτικών ινών και μαγνησίου σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων της αντιπνεκτίνης σε διαβητικούς άνδρες.⁹⁸ Επιπλέον, η μεσογειακή διατροφή σχετίζεται θετικά με τα κυκλοφορούντα επίπεδα της αντιπνεκτίνης στο αίμα.⁹⁹

Οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα αντιπνεκτίνης σε σχέση με τους άνδρες, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του λιπώδους ιστού ή την κατανομή αυτού, πιθανότατα λόγω των διαφορών στη συγκέντρωση των οιστρογόνων και των ανδρογόνων που παρατηρείται στα δύο φύλα. Η χορήγηση τεστοστερόνης προκαλεί μείωση της αντιπνεκτίνης στο αίμα σε ποντίκια και ανθρώπους^{100,101} και επιπλέον μειώνει την παραγωγή υψηλού μοριακού βάρους αντιπνεκτίνης σε μελέτες *in vivo* καθώς και σε κυτταροκαλλιέργειες λιποκυττάρων.¹⁰¹ Οι διαφορές στα κυκλοφορούντα επίπεδα αντιπνεκτίνης που παρατηρούνται ανάμεσα στα δύο φύλα πιθανόν να εκφράζουν διαφορές στην ευαισθησία σε τελικά όργανα-στόχους ή

στην παραγωγή της αντιπνεκτίνης, αν και η παθοφυσιολογική ερμηνεία δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα της αντιπνεκτίνης στο αίμα μειώνονται στην παχυσαρκία, στο διαβήτη τύπου 2,^{102,103} καθώς και σε συγγενή σύνδρομο λιποδυστροφίας.¹⁰⁴ Η χρόνια δίαιτα που οδηγεί και σε μείωση του σωματικού βάρους έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της αντιπνεκτίνης στο αίμα.^{98,105,106} Ωστόσο, τα επίπεδα της αντιπνεκτίνης στο πλάσμα σχετίζονται περισσότερο με την ινσουλινοευσθησία και με τα επίπεδα της ινσουλίνης μετά από νηστεία απ' ό,τι με τη μάζα του λιπώδους ιστού,¹⁰⁷ ενώ τα χαμηλά επίπεδα αντιπνεκτίνης που προκύπτουν και μετά από συνυπολογισμό του λιπώδους ιστού αποτελούν συνήθως σημείο επερχόμενης μείωσης της ινσουλινοευσθησίας.¹⁰⁸ Σύμφωνα με κλινικές μελέτες, τα επίπεδα της αντιπνεκτίνης συσχετίζονται με ορμονικούς δείκτες ινσουλινοευσθησίας.¹⁰⁹

Επιπρόσθετα, λόγω της στατιστικά σημαντικής αρνητικής σχέσης της αντιπνεκτίνης με την ινσουλινοευσθησία,^{110,111} η αντιπνεκτίνη έχει συσχετιστεί με διάφορους φλεγμονώδεις παράγοντες όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και το ινωδογόνο.¹¹² Στον άνθρωπο, τα επίπεδα της αντιπνεκτίνης στο πλάσμα έχουν θετική συσχέτιση με τη HDL-χοληστερόλη και αρνητική συσχέτιση με τις τριγλυκερόλες και τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης Β-100.¹¹² Υψηλότερα επίπεδα αντιπνεκτίνης σχετίζονται με σχετικά μειωμένη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίου επεισοδίου σε άνδρες διαβητικούς,¹¹³ καθώς και με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, του λιπιδαιμικού προφίλ και των δεικτών της φλεγμονής σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη.¹¹⁴

10. ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗ

Πολλά δεδομένα πιστοποιούν ότι η αντιπνεκτίνη είναι από τους βασικούς ρυθμιστές του κυτταρικού μεταβολισμού. Η αντιπνεκτίνη δρα είτε άμεσα στα καρκινικά κύτταρα είτε έμμεσα, ρυθμίζοντας την ινσουλινοευσθησία.

10.1. Αντινεοπλασματικές ιδιότητες

Έχει βρεθεί ότι η αντιπνεκτίνη μειώνει την ανάπτυξη κυττάρων από μυελομονοκυτταρική λευχαιμία *in vitro*.¹¹⁵ Επιπλέον, προκαλεί απόπτωση σε μυελομονοκυτταρικά προγονικά κύτταρα (M1 λευχαιμικής σειράς) δοσοεξαρτώμενα, πιθανόν καταστέλλοντας αντι-αποπτωτικά γονίδια.¹¹⁵ Πρόσφατες αναφορές, επίσης, πιστοποιούν ότι η αντιπνεκτίνη αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στις κυτταρικές σειρές MDAMB-231,¹¹⁶ MCF-7¹¹⁷ και

T47D¹¹⁸ με καρκίνο του μαστού. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι μόνο η υψηλού μοριακού βάρους αντιπνεκτίνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ανδρογόνου-εξαρτώμενων (LNCaP-FGC) και μη (DU145 και PC-3) κυτταρικών σειρών από καρκίνο του προστάτη, καθώς και σε κύτταρα από ηπατοκυτταρικό καρκίνο (HepG2),¹¹⁹ σε μεγάλες δόσεις (1 µg/mL). Στην ίδια μελέτη, η υψηλού μοριακού βάρους αντιπνεκτίνη ανέστειλε την κυτταρική ανάπτυξη μετά από δράση της διυδροτεστοστερόνης ή και της σωματοστατίνης, ενώ φάνηκε να ευοδώνει την ανασταλτική δράση της δοξορουβικίνης σε κύτταρα από καρκίνο του προστάτη.¹¹⁹

Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα, η αντιπνεκτίνη έχει βρεθεί ότι διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων (HT-29) του παχέος εντέρου.¹²⁰ Επιπλέον, η δράση της αντιπνεκτίνης στην απόπτωση *in vitro* και *in vivo* δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Σε ορισμένες μελέτες φαίνεται ότι η αντιπνεκτίνη αυξάνει την απόπτωση,¹¹⁶ ενώ σε άλλες το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώνεται.^{117,119}

Μόνο δύο μελέτες *in vivo* έχουν πραγματοποιηθεί για να διερευνηθούν το αποτέλεσμα της χορήγησης αντιπνεκτίνης στην ανάπτυξη των κακοήθων εξεργασιών. Στην πρώτη μελέτη, η χορήγηση αντιπνεκτίνης σε ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της αύξησης του ινοσαρκώματος T2421 (60% μείωση του όγκου και του βάρους της εξεργασίας).¹²¹ Στη δεύτερη μελέτη, η χορήγηση ανασυνδυασμένης αντιπνεκτίνης σε θηλυκά ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων (MDA-MB-231) από καρκίνο του μαστού. Μείωση παρατηρήθηκε στην ίδια μελέτη και σε πνευμονικές μεταστάσεις, χωρίς όμως να μπορεί να διευκρινιστεί αν αυτό οφειλόταν σε άμεση δράση της αντιπνεκτίνης στην κυτταρική μετανάστευση και διεισδυτικότητα ή ήταν δευτεροπαθές αποτέλεσμα λόγω της μείωσης που παρατηρήθηκε στις πρωτοπαθείς εστίες.¹²² Τα αποτελέσματα αυτά πιστοποιούν τη δράση της αντιπνεκτίνης στην ογκογένεση του μαζικού αδένου.

Ωστόσο, οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την αντινεοπλασματική δράση της αντιπνεκτίνης δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της δράσης της μπορεί να εξηγηθούν εν μέρει μέσω της ενεργοποίησης της οδού της 5'-AMP-ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης (5'-AMP-activated protein kinase, AMPK). Η ενεργοποίηση της AMPK καταστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω διαφόρων μηχανισμών, οι οποίοι περιλαμβάνουν αναστολή ενζύμων που εμπλέκονται στη διαδικασία τόσο της πρωτεϊνικής σύνθεσης (rapamycin) όσο και της σύνθεσης των λιπαρών οξέων και των τριγλυκεριδίων (καρβοξυλάση της ακετυλο-CoA και συνθετάση

των λιπαρών οξέων). Επιπλέον, η ενεργοποιημένη AMPK συμβάλλει στην έκφραση δύο πρωτεϊνών που ρυθμίζουν την καταστολή της ανάπτυξης και την απόπτωση: της p53 και της p21.¹²³

Επιπρόσθετα, η χορήγηση της αντιπνεκτίνης για 2–6 ώρες κατέστειλε την έκφραση του mRNA για το ρυθμιστικό γονίδιο της ανάπτυξης c-myc καθώς και για μια σημαντική G1 κυκλίνη, την κυκλίνη D1. Τέλος, άλλος ένας μηχανισμός μέσω του οποίου η αντιπνεκτίνη ασκεί τις αντιμιτωτικές και τις αντικαρκινικές δράσεις της αναφέρεται στη ρύθμιση της βιοδιαθεσιμότητας συγκεκριμένων παραγόντων ανάπτυξης.¹²⁴ Σε κυτταροκαλλιέργειες λείων μυϊκών ινών, η αντιπνεκτίνη σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις μειώνει σε σημαντικό βαθμό τη σύνθεση του DNA, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, καθώς και τη μετανάστευση που παρατηρείται από τη δράση πολλαπλών παραγόντων.^{125,126}

Οι αντικαρκινικές ιδιότητες της αντιπνεκτίνης μπορούν, μερικά τουλάχιστον, να εξηγηθούν λόγω των αντιφλεγμονωδών δράσεών της, καθώς και της αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη που προκαλεί. Αν και οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η αντιπνεκτίνη προκαλεί αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας δεν είναι πλήρως κατανοητοί, η αντιπνεκτίνη προάγει τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση της AMPK,^{127,128} την ενεργοποίηση της p38 πρωτεϊνικής κινάσης, καθώς και τις δράσεις αυτής μέσω του περιξοσώματος ενεργοποιημένου υποδοχέα-α.^{128–130} Οι συγκεκριμένες δράσεις έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί για την αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας και της οξειδωσης των λιπαρών οξέων που παρατηρείται σε απάντηση της χορήγησής της. Συμπερασματικά, η αντιπνεκτίνη μέσω της ευαισθητοποίησης της ινσουλίνης μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη κακοηθειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία, η οποία, ως γνωστό, σχετίζεται άμεσα με την ινσουλινοαντοχή.¹³¹

Η αντιπνεκτίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στη διαδικασία της φλεγμονής. Έχει πιστοποιηθεί ότι προκαλεί αναστολή της ανάπτυξης των προδρόμων μορφών των μακροφάγων, καταστολή των φαγοκυτταρικών ιδιοτήτων των μακροφάγων *in vitro*, καθώς και μείωση της παραγωγής του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α.¹³² Επιπρόσθετα, η αντιπνεκτίνη μειώνει την παραγωγή των μορίων προσκόλλησης, όπως του ενδοκυτταρίου μορίου προσκόλλησης-1 και του κυκλοφορούντος αγγειακού μορίου προσκόλλησης-1,^{133,134} αναστέλλει την παραγωγή των ιντερλευκινών-1 και 8 και επάγει την παραγωγή ανταγωνιστών των κυτταροκινών 10 και 1.¹³⁵ Η αναστολή του πυρηνικού παράγοντα κβ από την αντιπνεκτίνη εξηγεί μερικά τις αναφερόμενες δράσεις της.¹³⁶ Ο τρόπος που συσχετίζεται η αντιφλεγμονώδης δράση της αντιπνεκτί-

νης με τη διαδικασία της καρκινογένεσης δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως.

10.2. Ρύθμιση της αγγειογένεσης

Η ανάπτυξη του όγκου σχετίζεται με την αγγειογένεση,¹³⁷ η καταστολή της οποίας φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή του όγκου.¹³⁸ Μέχρι τώρα, για τη δράση της αντιπονεκτίνης στη νεοαγγείωση έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα αποτελέσματα, πιθανόν λόγω διαφορών στην κυτταρική δομή και στο μικροπεριβάλλον σε πειράματα *in vivo* και *in vitro*.¹²⁴

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, θεραπευτικές τεχνικές που έχουν ως σκοπό την αύξηση της δραστηριότητας της αντιπονεκτίνης, όπως αύξηση της συγκέντρωσής της στο αίμα, αύξηση των υποδοχέων της ή ανάπτυξη αγωνιστών της αντιπονεκτίνης καθώς και η χορήγηση γενετικά ανθρώπινης ανασυνδυασμένης αντιπονεκτίνης, αποτελούν ελπιδοφόρες προσπάθειες για τη συμβολή στη θεραπεία του καρκίνου στο άμεσο μέλλον.¹³⁹

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αύξηση του λιπώδους ιστού, που είχε παρατηρηθεί αρχικά στις δυτικές κοινωνίες, πρόσφατα έχει αποκτήσει παγκόσμια εξάπλωση, με αποτέλεσμα σήμερα να γίνεται αναφορά για «επιδημία» παχυσαρκίας. Οι λόγοι γι' αυτή την αύξηση θεωρείται ότι είναι η αύξηση του λίπους στην καθημερινή μας διατροφή, καθώς και η μείωση της ενέργειας που καταναλώνεται. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει πρόσφατα την αλληλεξάρτηση της παχυσαρκίας με την ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου, του σακχαρώδους διαβήτη, των καρδιαγγειακών νόσων και της καρκινογένεσης. Επιπλέον, αιτιολογική συσχέτιση πιστοποιείται μεταξύ του φύλου, της εθνότητας και της γεωγραφικής εντόπισης αφενός και της ογκογένεσης, της ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου αφετέρου. Πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς αποτελούν οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία, η αύξηση των λιπαρών οξέων, η υπερινσουλιναίμια, καθώς και αυξητικοί παράγοντες με σημαντική συμβολή στην αγγειογένεση, όπως η λεπτίνη και η αντιπονεκτίνη.

ABSTRACT

Metabolic syndrome and carcinogenesis

I. LEGAKIS,¹ K. SYRIGOS²

¹Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, "Henry Dunant" Hospital, Athens, ²Third Department of Internal Medicine, Medical School, University of Athens, "Sotiria" General Hospital of Chest Diseases, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(4):622–634

The term metabolic syndrome describes the association between obesity, insulin resistance and the risk of several prominent chronic diseases, including cancer. The causal link between many of the components of the metabolic syndrome remains unexplained. Obesity is a risk factor for the development of cardiovascular disorders and diabetes, which are closely linked to the process of angiogenesis. The association of obesity with an increased risk of many forms of cancer is of great economic importance to the health sector. The regulation of normal body weight is, in part, orchestrated by the presence of leptin, an adipocyte-derived hormone that acts on the brain to regulate food intake. Increasing epidemiological data in humans, and numerous *in vitro* investigative reports and animal studies suggest a link between leptin and cancer growth. In addition, adiponectin, an adipocyte-secreted hormone that plays an important role in diabetes and cardiovascular disease, may also be of importance in the development and progression of several types of malignancy. This review presents recent evidence supporting the emerging hypothesis that the metabolic syndrome may be an important etiological factor in the onset of cancer, highlighting the close interaction between cancer cells and adipocytes as an intriguing issue in tumor biology.

Key words: Adiponectin, Carcinogenesis, Insulin resistance, Leptin, Metabolic syndrome

Βιβλιογραφία

1. REAVEN GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37:1595–1607
2. STOLL BA. Western nutrition and the insulin resistance syndrome: A link to breast cancer. *Eur J Clin Nutr* 1999, 53:83–87
3. CALLE EE, KAAKS R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004, 4:579–591
4. JEE SH, OHRR H, SULL JW, YUN JE, JI M, SAMET JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005, 293:194–202
5. INOUE M, IWASAKI M, OTANI T, SASAZUKI S, NODA M, TSUGANE S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: Results from a large-scale population based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006, 166:1871–1877
6. CHIU HM, LIN JT, SHUN CT. Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5:221–229
7. AHMED RL, SCHMITZ KH, ANDERSON KE, ROSAMOND WD, FOLSOM AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006, 107:28–36
8. LAUKKANEN JA, LAAKSONEN DE, NISKANEN L, PUKKALA E, HAKKARAINEN A, SALONEN JT. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: A population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13:1646–1650
9. LUND HÅHEIM L, WISLØFF TF, HOLME I, NAFSTAD P. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol* 2006, 164:769–774
10. HAMMARSTEN J, HOGSTEDT B. Hyperinsulinaemia: A prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005, 41:2887–2895
11. PASANISI P, BERRINO F, DE PETRIS M, VENTURELLI E, MASTROIANNI A, PANICO S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer* 2006, 119:236–238
12. REAVEN GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37:1595–1607
13. DEFRONZO RA, FERRANNINI E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991, 14:173–194
14. REAVEN GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med* 2005, 47:201–210
15. KAHN R, BUSE J, FERRANNINI E, STERN M. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005, 48:1684–1699
16. HSUEH WA, LAW RE. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med* 1998, 105:45–145
17. STRICKLER HD, WYLIE-ROSETT J, ROHAN T. The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technol Ther* 2001, 3:263–274
18. BARZILAI N, SHE L, LIU BQ. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999, 48:94–98
19. KIM SP, ELLMERER M, VAN CITTERS GW, BERGMAN RN. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes* 2003, 52:2453–2460
20. MITTELMAN SD, VAN CITTERS GW, KIM SP. Longitudinal compensation for fat-induced insulin resistance includes reduced insulin clearance and enhanced beta-cell response. *Diabetes* 2000, 49:2116–2125
21. FIELD JB. Extraction of insulin by liver. *Annu Rev Med* 1973, 24:309–314
22. RISSANEN A. Pharmacological intervention: The antiobesity approach. *Eur J Clin Invest* 1998, 28(Suppl 2):27–30
23. BAILEY CJ. Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones. *Diabetes Obes Metab* 2005, 7:675–691
24. RONTIT, LUPATTELLI G, MANNARINO E. The endocrine function of adipose tissue: An update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 64:355–365
25. YOSHII H, LAM TK, GUPTA N. Effects of portal free fatty acid elevation on insulin clearance and hepatic glucose flux. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006, 290:E1089–E1097
26. LANDSBERG L. Pathophysiology of obesity-related hypertension: Role of insulin and the sympathetic nervous system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994, 23(Suppl 1):S1–S8
27. GETTY L, PANTELEON AE, MITTELMAN SD, DEA MK, BERGMAN RN. Rapid oscillations in omental lipolysis are independent of changing insulin levels *in vivo*. *J Clin Invest* 2000, 106:421–430
28. HUCKING K, HAMILTON-WESSLER M, ELLMERER M, BERGMAN RN. Burst-like control of lipolysis by the sympathetic nervous system *in vivo*. *J Clin Invest* 2003, 111:257–264
29. KIM SP, CATALANO KJ, HSU IR, CHIU JD, RICHEY JM, BERGMAN RN. Nocturnal free fatty acids are uniquely elevated in the longitudinal development of diet-induced insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 292:E1590–E1598
30. LEGASPI A, JEEVANANDAM M, STARNES HF JR, BRENNAN MF. Whole body lipid and energy metabolism in the cancer patient. *Metabolism* 1987, 36:958–963
31. STULNIG TM, BERGER M, RODEN M, STINGL H, RAEDERSTORFF D, WALDHÄUSL W. Elevated serum free fatty acid concentrations inhibit T lymphocyte signaling. *FASEB J* 2000, 14:939–947
32. HARDY S, ST-ONGE GG, JOLY E, LANGELIER Y, PRENTKI M. Oleate promotes the proliferation of breast cancer cells via the G protein-coupled receptor GPR40. *J Biol Chem* 2005, 280:13285–13291
33. HSU IR, KIM SP, KABIR M, BERGMAN RN. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. *Am J Clin Nutr* 2007, 86:S867–S871
34. NOLAN CJ, LEAHY JL, DELGHINGARO-AUGUSTO V. Beta cell compensation for insulin resistance in Zucker fatty rats: Increased lipolysis and fatty acid signalling. *Diabetologia* 2006, 49:2120–2130
35. SINHA MK, OHANNESIAN JP, HEIMAN ML, KRIAUCIUNAS A, STEPHENS TW, MAGOSIN S ET AL. Nocturnal rise of leptin in lean, obese,

- and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996, 97:1344–1347
36. AHIMA RS, PRABAKARAN D, MANTZOROS C, QU D, LOWELL B, MARATOS-FLIER E ET AL. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996, 382:250–252
 37. FLIER JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:1407–1413
 38. BODEN G, CHEN X, MOZZOLI M, RYAN I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:3419–3423
 39. FREDERICH RC, LOLLMANN B, HAMANN A, NAPOLITANO-ROSEN A, KAHN BB, LOWELL BB ET AL. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest* 1995, 96:1658–1663
 40. DER MERWE MT, PANZ VR, CROWTHER NJ, SCHLAPHOFF GP, GRAY IP, FROGUEL P ET AL. Free fatty acids and insulin levels – Relationship to leptin levels and body composition in various patient groups from South Africa. *J Obes Relat Metab Disord* 1999, 23:909–917
 41. THOMAS T, BURGUERA B, MELTON LJ 3RD, ATKINSON EJ, O'FALLON WM, RIGGS BL ET AL. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism* 2000, 49:1278–1284
 42. BLUM WF, ENGLARO P, ATTANASIO AM, KIESS W, RASCHER W. Human and clinical perspectives on leptin. *Proc Nutr Soc* 1998, 57:477–485
 43. KOLACZYNSKI JW, CONSIDINE RV, OHANNESIAN J, MARCO C, OPENTANOVA I, NYCE MR ET AL. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 1996, 45:1511–1515
 44. KOLACZYNSKI JW, OHANNESIAN JP, CONSIDINE RV, MARCO CC, CARO JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:4162–4170
 45. HAMILTON BS, PAGLIA D, KWAN AY, DEITEL M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med* 1995, 1:953–956
 46. KORBONITS M, TRAINER PJ, LITTLE JA, EDWARDS R, KOPELMAN PG, BESSER GM ET AL. Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997, 46:751–757
 47. HARDIE LJ, GUILHOT N, TRAYHURN P. Regulation of leptin production in cultured mature white adipocytes. *Horm Metab Res* 1996, 28:685–689
 48. LEROY P, DESSOLIN S, VILLAGEOIS P, MOON BC, FRIEDMAN JM, AILHAUD G ET AL. Expression of ob gene in adipose cells. Regulation by insulin. *J Biol Chem* 1996, 271:2365–2368
 49. CUSIN I, SAINSBURY A, DOYLE P, ROHNER-JEANRENAUD F, JEANRENAUD B. The ob gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995, 44:1467–1470
 50. SALADIN R, DE VOS P, GUERRE-MILLO M, LETURQUE A, GIRARD J, STAELS B ET AL. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995, 377:527–529
 51. SEGAL KR, LANDT M, KLEIN S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996, 45:988–991
 52. MCDUGALD OA, HWANG CS, FAN H, LANE MD. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:9034–9037
 53. DAGOGO-JACK S, SELKE G, MELSON AK, NEWCOMER JW. Robust leptin secretory responses to dexamethasone in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:3230–3233
 54. DEVOS P, SALADIN R, AUWERX J, STAELS B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* 1995, 270:15958–15961
 55. AHIMA RS, PRABAKARAN D, FLIER JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998, 101:1020–1027
 56. HEIMAN ML, AHIMA RS, CRAFT LS, SCHONER B, STEPHENS TW, FLIER JS. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology* 1997, 138:3859–3863
 57. SHIMADA M, TRITOS NA, LOWELL BB, FLIER JS, MARATOS-FLIER E. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 1998, 396:670–674
 58. SATTAR N, GREER IA, PIRWANI I, GIBSON J, WALLACE AM. Leptin levels in pregnancy: Marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998, 77:278–283
 59. HENSON MC, CASTRACANEVD. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod* 2000, 63:1219–1228
 60. KIESS W, SIEBLERT, ENGLARO P, KRATZSCH J, DEUTSCHER J, MEYER K ET AL. Leptin as a metabolic regulator during fetal and neonatal life and in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998, 11:483–496
 61. MANTZOROS CS, MOSCHOS SJ. Leptin: In search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998, 49:551–567
 62. BOULOUIMIE A, DREXLER HC, LAFONTAN M, BUSSE R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998, 83:1059–1066
 63. LAUD K, GOURDOU I, PESSEMESE L, PEYRAT JP, DJIANE J. Identification of leptin receptors in human breast cancer: Functional activity in the T47-D breast cancer cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2002, 188:219–226
 64. LI H, MATHENY M, NICOLSON M, TÜMER N, SCARPACE PJ. Leptin gene expression increases with age independent of increasing adiposity in rats. *Diabetes* 1997, 46:2035–2039
 65. SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ M, GARCÍA-SÁNCHEZ A, RETANA-UGALDE R, MENDOZA-NÚÑEZ VM. Serum leptin levels and blood pressure in the overweight elderly. *Arch Med Res* 2000, 31:425–428
 66. BANERJI MA, FARIDI N, ATLURI R, CHAIKEN RL, LEOVITZ HE. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:137–144
 67. WANG ZW, PAN WT, LEE Y, KAKUMA T, ZHOU YT, UNGER RH. The role of leptin resistance in the lipid abnormalities of aging. *FASEB J* 2001, 15:108–114
 68. ROSE DP. Effects of dietary fatty acids on breast and prostate

- cancers: Evidence from *in vitro* experiments and animal studies. *Am J Clin Nutr* 1997, 66(Suppl 6):1513S–1522S
69. ROSE DP, CONNOLLY JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999, 83:217–244
 70. RACLOT T, GROSCOLAS R, LANGIN D, FERRÉ P. Site-specific regulation of gene expression by n-3 polyunsaturated fatty acids in rat white adipose tissues. *J Lipid Res* 1997, 38:1963–1972
 71. HUN CS, HASEGAWA K, KAWABATA T, KATO M, SHIMOKAWA T, KAGAWA Y. Increased uncoupling protein2 mRNA in white adipose tissue, and decrease in leptin, visceral fat, blood glucose, and cholesterol in KK-Ay mice fed with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in addition to linolenic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 259:85–90
 72. WANG H, STORLIEN LH, HUANG XF. Effects of dietary fat types on body fatness, leptin, and ARC leptin receptor, NPY, and AgRP mRNA expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002, 282:E1352–1359
 73. PARK HY, KWON HM, LIM HJ, HONG BK, LEE JY, PARK BE ET AL. Potential role of leptin in angiogenesis: Leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases *in vivo* and *in vitro*. *Exp Mol Med* 2001, 33:95–102
 74. ODA A, TANIGUCHI T, YOKOYAMA M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001, 47:141–150
 75. HARDWICK JC, VAN DEN BRINK GR, OFFERHAUS GJ, VAN DEVENTER SJ, PEPPELENBOSCH MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001, 121:79–90
 76. DIEUDONNE MN, MACHINAL-QUELIN F, SERAZIN-LEROY V, LENEVEU MC, PECQUERY R, GIUDICELLI Y. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 293:622–628
 77. LIEKENS S, DE CLERCQ E, NEYTS J. Angiogenesis: Regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2001, 61:253–270
 78. SMITH SK. Regulation of angiogenesis in the endometrium. *Trends Endocrinol Metab* 2001, 12:147–151
 79. SPRANGER J, PFEIFFER AF. New concepts in pathogenesis and treatment of diabetic retinopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001, 109(Suppl 2):S438–S450
 80. ROSE DP, CONNOLLY JM. Regulation of tumor angiogenesis by dietary fatty acids and eicosanoids. *Nutr Cancer* 2000, 37:119–127
 81. SIERRA-HONIGMANN MR, NATH AK, MURAKAMI C, GARCÍA-CARDEÑA G, PAPAPETROPOULOS A, SESSA WC ET AL. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998, 281:1683–1686
 82. FAIN JN, LEFFLER CW, BAHOUTH SW. Eicosanoids as endogenous regulators of leptin release and lipolysis by mouse adipose tissue in primary culture. *J Lipid Res* 2000, 41:1689–1694
 83. FAIN JN, LEFFLER CW, COWAN GS, BUFFINGTON C, POUNCEY L, BAHOUTH SW. Stimulation of leptin release by arachidonic acid and prostaglandin E(2) in adipose tissue from obese humans. *Metabolism* 2001, 50:921–928
 84. SOMASUNDAR P, VONA-DAVIS L, RIGGS D, JACKSON B, MCFADDEN DW. COX-2 inhibition reverses leptin-stimulated breast cancer growth *in vitro*. American Gastroenterology Association at Digestive Diseases Week, 2003, Orlando FL, abstract W1005
 85. MAEDA K, OKUBO K, SHIMOMURA I, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y, MATSUBARA K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996, 221:286–289
 86. CNOP M, HAVEL PJ, UTZSCHNEIDER KM, CARR DR, SINHA MK, BOYKO EJ ET AL. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003, 46:459–469
 87. PAJVANI UB, SCHERER PE. Adiponectin: Systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diabet Rep* 2003, 3:207–213
 88. WOLF AM, WOLF D, RUMPOLD H, ENRICH B, TILG H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 323:630–635
 89. KOBASHI C, URAKAZE M, KISHIDA M, KIBAYASHI E, KOBAYASHI H, KIHARA S ET AL. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res* 2005, 97:1245–1252
 90. BERG AH, COMBST TP, SCHERER PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002, 13:84–89
 91. KUBOTA N, TERAUCHI Y, YAMAUCHI T, MOROI M, MATSUI J, ETO K ET AL. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002, 277:25863–25866
 92. OKAMOTO Y, KIHARA S, OUCHI N, NISHIDAM, ARITA Y, KUMADA M ET AL. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002, 106:2767–2770
 93. NAKANO Y, TOBE T, CHOI-MIURA NH, MAZDA T, TOMITA M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 1996, 120:803–812
 94. HU E, LIANG P, SPIEGELMAN BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996, 271:10697–10703
 95. SCHERER PE, WILLIAMS S, FOGLIANO M, BALDINI G, LODISH HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995, 270:26746–26749
 96. TAKAHASHI M, ARITA Y, YAMAGATA K, MATSUKAWA Y, OKUTOMI K, HORIE M ET AL. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24:861–868
 97. QI L, DORIA A, MANSON JE, MEIGS JB, HUNTER D, MANTZOROS CS ET AL. Adiponectin genetic variability, plasma adiponectin, and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006, 55:1512–1516
 98. QI L, RIMM E, LIU S, RIFAI N, HU FB. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care* 2005, 28:1022–1028
 99. MANTZOROS CS, WILLIAMS CJ, MANSON JE, MEIGS JB, HU FB. Adherence to the mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006, 84:328–335
 100. PAGE ST, HERBST KL, AMORY JK, COVIELLO AD, ANAWALT BD, MATSUMOTO AM ET AL. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men. *J Androl* 2005, 26:85–92
 101. XU A, CHAN KW, HOO RL, WANG Y, TAN KC, ZHANG J ET AL. Testo-

- sterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005, 280:18073–18080
102. HOFFSTEDT J, ARVIDSSON E, SJÖLIN E, WÅHLÉN K, ARNER P. Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:1391–1396
 103. GALE SM, CASTRACANE VD, MANTZOROS CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: Recent advances in endocrinology. *J Nutr* 2004, 134:295–298
 104. GARG A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004, 350:1220–1234
 105. HOTTA K, FUNAHASHI T, ARITA Y, TAKAHASHI M, MATSUDA M, OKAMOTO Y ET AL. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20:1595–1599
 106. YANG WS, LEE WJ, FUNAHASHI T, TAKANAKA S, MATSUZAWA Y, CHAO CL ET AL. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:3815–3819
 107. WEYER C, FUNAHASHI T, TANAKA S, HOTTA K, MATSUZAWA Y, PRATLEY RE ET AL. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1930–1935
 108. STEFAN N, VOZAROVA B, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y, WEYER C, LINDSAY RS ET AL. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002, 51:1884–1888
 109. TWOROGER SS, ELIASSEN AH, KELESIDIS T, COLDITZ GA, WILLETT WC, MANTZOROS CS ET AL. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:1510–1516
 110. STEFAN N, BUNT JC, SALBE AD, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y, TATARANNI PA. Plasma adiponectin concentrations in children: Relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:4652–4656
 111. YAMAMOTO Y, HIROSE H, SAITO I, TOMITA M, TANIVAMA M, MATSUBARA K ET AL. Correlation of the adipocyte derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002, 103:137–142
 112. SCHULZE MB, RIMM EB, SHAI I, RIFAI N, HU FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27:1680–1687
 113. SCHULZE MB, SHAI I, RIMM EB, LI T, RIFAI N, HU FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005, 54:534–539
 114. MANTZOROS CS, LI T, MANSON JE, MEIGS JB, HU FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:4542–4548
 115. YOKOTA T, ORITANI K, TAKAHASHI I, ISHIKAWA J, MATSUYAMA A, OUCHI N ET AL. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000, 96:1723–1732
 116. KANG JH, LEE YY, YU BY, YANG BS, CHO KH, YOO DK ET AL. Adiponectin induces growth arrest and apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cell. *Arch Pharm Res* 2005, 28:1263–1269
 117. ARDITI JD, VENIHAKI M, KARALIS KP, CHROUSOS GP. Antiproliferative effect of adiponectin on MCF7 breast cancer cells: A potential hormonal link between obesity and cancer. *Horm Metab Res* 2007, 39:9–13
 118. KÖRNER A, PAZAITOU-PANAYIOTOU K, KELESIDIS T, KELESIDIS I, WILLIAMS CJ, KAPRARA A ET AL. Total and high molecular-weight adiponectin in breast cancer: *In vitro* and *in vivo* studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:1041–1048
 119. BUB JD, MIYAZAKI T, IWAMOTO Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 340:1158–1166
 120. OGUNWOBI OO, BEALES IL. Adiponectin stimulates proliferation and cytokine secretion in colonic epithelial cells. *Regul Pept* 2006, 134:105–113
 121. BRÄKENHIELM E, VEITONMÄKI N, CAO R, KIHARA S, MATSUZAWA Y, ZHIVOTOVSKY B ET AL. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:2476–2481
 122. WANG Y, LAM JB, LAM KS, LIU J, LAM MC, HOO RL ET AL. Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3beta/beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of MDA-MB-231 cells in nude mice. *Cancer Res* 2006, 66:11462–11470
 123. LUO Z, SAHA AK, XIANG X, RUDERMAN NB. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2005, 26:69–76
 124. BARB D, PAZAITOU-PANAYIOTOU K, MANTZOROS CS. Adiponectin: A link between obesity and cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2006, 15:917–931
 125. ARITA Y, KIHARA S, OUCHI N, MAEDA K, KURIYAMA H, OKAMOTO Y ET AL. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002, 105:2893–2898
 126. WANG Y, LAM KS, XU JY, LU G, XU LY, COOPER GJ ET AL. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem* 2005, 280:18341–18347
 127. BERG AH, COMBS TP, DU X, BROWNLEE M, SCHERER PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001, 7:947–953
 128. YAMAUCHI T, KAMON J, MINOKOSHI Y, ITO Y, WAKI H, UCHIDA S ET AL. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002, 8:1288–1295
 129. YAMAUCHI T, KAMON J, ITO Y, TSUCHIDA A, YOKOMIZO T, KITA S ET AL. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003, 423:762–769

130. YOON MJ, LEE GY, CHUNG JJ, AHN YH, HONG SH, KIM JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes* 2006, 55:2562–2570
131. CALLE EE, KAAKS R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004, 4:579–591
132. DÍEZ JJ, IGLESIAS P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003, 148:293–300
133. OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y, MAEDA K, KURIYAMA H, OKAMOTO Y ET AL. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999, 100:2473–2476
134. KAWANAMI D, MAEMURA K, TAKEDA N, HARADA N, NOJIRI T, IMAI Y ET AL. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: A new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 314:415–419
135. KUMADA M, KIHARA S, OUCHI N, KOBAYASHI H, OKAMOTO Y, OHASHI K ET AL. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004, 109:2046–2049
136. OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y, NISHIDA M, MATSUYAMA A, OKAMOTO Y ET AL. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000, 102:1296–1301
137. FOLKMAN J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990, 82:4–6
138. CAO R, WU HL, VEITONMÄKI N, LINDEN P, FARNEBO J, SHI GY ET AL. Suppression of angiogenesis and tumor growth by the inhibitor K1–5 generated by plasmin-mediated proteolysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:5728–5733
139. BARB D, WILLIAMS CJ, NEUWIRTH AK, MANTZOROS CS. Adiponectin in relation to malignancies: A review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007, 86:s858–s866

Corresponding author:

I. Legakis, Department of Endocrinology and Metabolism, "Henry Dunant" Hospital, 107 Mesogion Ave., GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: ilegak@med.uoa.gr