



The Relationship Between Adiponectin and Some Kinds of Cancer

Nizamettin GÜNBATAR Bahattin BULDUK

Yuzuncu Yil University, School of Health Science, Van, Turkey

Received: 15.05.2015

Accepted: 26.06.2016

SUMMARY

Adiponectin is one of the adipocytokines secreted by the fat cells of the adipose tissue and on which mostly there has been studies on. This adipocytokine has important functions such as antidiabetic, antiatherosclerotic, antiinflammatory and inhibitory effects in the formation and developments of malignancies related with obesity. The metabolic effects of adiponectin are mediated by the adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2. In this review, overall structure and characteristics of adiponectin and the relation of its blood levels with some types of cancer has been discussed.

Key Words: Adiponectin, Cancer, Adipose Tissue, Antidiabetic, Receptor

ÖZET

Adiponektinin Bazı Kanser Türleri ile İlişkisi

Adiponektin adipoz dokuda yağ hücreleri tarafından salınan ve son zamanlarda üzerinde en çok çalışma yapılan adipositokinlerden birisidir. Bu adipositokin antidiyabetik, antiaterosklerotik, antiinflamatuvar ve obezite ilişkili malignansilerin oluşumu ve gelişimini önlemede önemli fonksiyonlara sahiptir. Adiponektinin metabolik etkilerine Adiponektin reseptörleri AdipoR1 ve AdipoR2 aracılık etmektedir. Bu derlemede adiponektinin genel yapısı, özellikleri ve dolaşımdaki miktarının kanser ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, Kanser, Adipoz doku, Antidiyabetik, Reseptör

GİRİŞ

Yağ dokusundan sentezlenen antiaterojenik ve antiinflamatuvar bir adipokin olan adiponektin ilk olarak, fare adiposit hücre dizisinden salgılanan 3T3-L1 isimli bir poretin olarak tanımlandı. İnsan adiponektini bundan 1 yıl sonra bulundu ve apM1 olarak isimlendirildi (Scherer ve ark., 1995; Maeda ve ark., 1996). Adiponektin, jelatin bağlayıcı protein-28, (GBP2) (Nakano ve ark., 1996) Acrp30, AdipoQ ve apM1 olarak da bilinmektedir ve yapısal olarak kompleman 1q'a(C1q) benzemektedir (Shapiro ve Scherer 1998). Antiinflamatuvar özelliğine sahip adiponektinin dolaşımdaki düşük düzeydeki miktarı inflamasyon, (Günbatır 2014) metabolik sendrom ve kolorektal kanser başta olmak üzere tüm kanser türleriyle yakından ilişkilidir (Barb ve ark 2007). Adiponektinin konsantrasyonları ile kanser hücrelerinin proliferasyonunu önlemesi arasındaki ilişki bu hormonun anti kanser rolünü göstermektedir (Mantzoros ve ark., 2004; Tian ve ark., 2007).

Adiponektinin genel yapısı ve özellikleri

Adiponektin 248 amino asit içeren, 30 kDa büyüklüğünde ve dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan bir adipokin olup (Steffes ve ark., 2004) metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin gelişmesi ile ilişkili olan 3q27 kromozom üzerinde lokalizedir (Kisebah ve ark., 2000; Takahashi ve

ark., 2000). Plazma adiponektin seviyesi sağlıklı bireyde 10µg/mL olup toplam plazma proteinlerinin 0.01%'ini oluşturur (Barb ve ark., 2007a). Erkeklerde testosteron hormonu, adipoz dokuda yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) adiponektin üretimini engelleyerek, serum adiponektin konsantrasyonunun azalmasına neden olur (Xu ve ark., 2005). Adiponektinin yakın bir zamanda tanımlanmış AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır (Beltowski 2003; Yamauchi ve ark., 2003) ve her iki reseptörde homo ve hetero-multimer özelliğine sahiptir (Kadowaki ve Yamauchi 2005). AdipoR1 çoğunlukla kasta, AdipoR2 ise karaciğerde ekspresye edilir (Yamauchi ve ark., 2003). Her iki reseptör pankreatik β ve kanser hücresi dahil olmak üzere her dokuda farklı oranda bulunur (Kharroubi ve ark., 2003; Chinetti ve ark., 2004).

Adiponektinin düşük moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, orta-moleküler ağırlıklı (MMW) heksamer ve yüksek-moleküler ağırlıklı (HMW) 12-18-mer adiponektin olmak üzere üç büyük oligomerik formu bulunmaktadır (Pajvani ve ark., 2003; Waki ve ark., 2003). HMW proinflamasyondan sorumlu iken, LMW anti inflamasyondan sorumludur (Tilg ve Moschen 2006). HMW'nin metabolik sendrom, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklarda biyolojik aktivite olarak güçlü bir ilişkisi vardır (Blüher ve ark., 2007; Heidemann ve ark., 2008).

HMW adiponektin, yüklemeye yapılmış glikoz konsantrasyonunda, total adiponektine göre daha yakın ilişkilidir (Fisher ve ark., 2005). Adiponektin karaciğer (Trujillo ve Scherer 2005), entotel hücre (Ouchi ve ark., 2004) ve iskelet kasındaki etkisinin çoğunu HMW aracılığıyla göstermektedir (Hada ve ark., 2007). Deoksiribonükleik asit (DNA) dizi analizi çalışmaları ile adiponektinin bir salgı proteini olduğu, sinyal peptidi içerdiği, N terminalinde, bir non-kollajen dizinin ve bunu G-X-Y tekrarlarından oluşan kısa bir kollajen benzeri motifin takip ettiği, C terminalinin ise kollajen X, kollajen VIII ve kompleman proteini C1q ile önemli oranda homolog olduğu bildirilmektedir (Scherer ve ark., 1995; Fruebis ve ark., 2001).

Adiponektin ve kanser

Adiponektin konsantrasyonu ile obezite, metabolik sendrom, inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır (Grossmann ve ark., 2008; Otvos Jr ve ark., 2011). Hipoadiponektemi obezite ile ilişkili tümörler, insülin direnci, (Kelesidis ve ark., 2006) endometrial, (Petridou ve ark., 2003; Dal Maso ve ark., 2004) kolon, (Wei ve ark., 2005) böbrek, (Spyridopoulos ve ark., 2007) postmenapozal meme (Dalamaga ve ark., 2011) ve lösemi (Petridou ve ark., 2006) gibi kanser türleriyle yakından ilişkilidir. Adiponektin, kanser için önemli risk faktörlerinden olan obezite ve insülin direnci üzerindeki etkisinden dolayı meme kanserlerinde antikanser ajan özellik göstermektedir (Kelesidis ve ark., 2006). Adiponektinin, dolaşımdaki yüksek miktarları ile kanser gelişimi arasında pozitif ilişkileri olan, östrojen ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1)'in salgılanma düzeylerini azaltıcı yönde önemli bir rolü vardır (Kaklamani ve ark., 2008).

Adiponektin ve gastrointestinal sistem kanserleri

Adiponektin seviyesinin sağlıklı bireylere göre, özellikle üst mide kanseri olan bireylerde daha düşük düzeyde olduğu bildirilmektedir (Ishikawa ve ark., 2005). Kolon ve kolorektal kanserler ile serum adiponektin seviyesi arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır (Lukanova ve ark., 2006; Otake ve ark., 2010). Kolorektal kanserin erken evresinde düşük adiponektin seviyesi, kanserin oluşumu açısından beden kitle indeksi ve trigliseritten daha önemlidir (Otake ve ark., 2010). Özefagus kanserli hastalarda adiponektin seviyesinin önemli ölçüde ($P < 0.001$) düşük olduğu bildirilir (Yıldırım ve ark., 2009).

Dolaşımdaki adiponektin seviyesi kolorektal kanserli ve adenomalı hastalarda sağlıklı bireylere göre, düşük düzeyde bulunmaktadır (Xu ve ark., 2011; An ve ark., 2012). Kolorektal kanser riski ile düşük plazma adiponektin seviyesi arasında negatif bir ilişki vardır (Wei ve ark., 2005). Yüksek adiponektin konsantrasyonuna sahip bireylerde, kolorektal kansere yakalanma riskinin %60 azaldığı bildirilmektedir (Kumar ve ark., 2009; Catalan ve ark., 2011). Düşük adiponektin konsantrasyonunda görülen, dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) düzeylerinin azalması, serbest IGF miktarını artırarak, kolorektal kanser hücrelerinde apoptozisin engellenmesine ve kanser hücrelerinin çoğalmasına neden olur (Wei ve ark., 2005).

Adiponektin ve meme kanseri

Yetişkinlerde kilo alımı ve aşırı şişmanlık ile meme kanseri arasında, postmenapozal dönemde pozitif, premenapozal dönemde ise negatif bir ilişki bulunmaktadır (Renehan ve ark., 2008). Düşük, total ya da yüksek moleküler ağırlıklı

(HMW) adiponektin seviyesi, klasik risk faktörlerinden olan leptin ve IGF'den bağımsız olarak postmenapozal meme kanseri riskini artırır (Dalamaga ve ark., 2011). Adiponektin, düşük östrojen seviyesi görülen postmenapozal dönemindeki bayanlarda meme kanseri etyopatogenezisinde önemli rol oynar (Körner ve ark., 2007). Adiponektin reseptör 1 ve 2 AdipoR1/R2 meme kanseri hücre hattı ve doku örneklerinde ekspresse edilmektedir ve adiponektin, reseptörleri aracılığıyla sadece hormonal dengesizliği düzenlemeyip, aynı zamanda meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını da engelleme özelliğine sahiptir (Körner ve ark., 2007). İnsülin ve adipoz doku hormonları ile östrojen ve progesteron sinyal yolları arasındaki karşılıklı ilişki, adiponektinin sekresyon ve etkisinden sorumludur (Lorincz ve Sukumar 2006; Vona-Davis ve Rose 2007). Obezite ve insülin direncine bakılmaksızın östrojen ve progesteron reseptörü negatif olan meme kanserlerinde, kanserin tekrarlanması ile serum adiponektin seviyeleri arasında negatif bir korelasyon bulunmaktadır (Oh ve ark., 2011).

Adiponektin ve endometrial kanser

Yüksek beden kitle indeksi (BMI) ve adipozite özellikle premenapozal bayanlarda göğüs kanseri gelişme riskini azaltırken, endometrial kanser gelişme riskini arttırmaktadır (Renehan ve ark., 2008). Leptin, BMI ve IGF sisteminden bağımsız olarak, 65 yaşından genç bayanlarda düşük adiponektin seviyesi ile endometrial kanser gelişme riski arasında negatif ilişki bulunmaktadır (Petridou ve ark., 2003). Adiponektinin endometrial kanser hücrelerinin çoğalmasını önleme etkisi, AdipoR'ler tarafından, adenosin mono fosfat kinas (AMPK)'ın aktivasyonuna aracılık eden, adiponektinden sorumlu adaptör molekül, karaciğer kinaz B1 (LKB1) düzeyinin artırılmasıyla olur (Moon ve ark., 2011). Adiponektin insülin duyarlılığını ve serbest yağ asidi oksidasyonunu artırıcı etkisi olan AMPK düzeyini yükseltir (Barb ve ark., 2007). AMPK kanser hücrelerinin çoğalması, apoptozis ve insülin direnci üzerindeki direkt etkisi ile tümör büyümesini engellemektedir (Cust ve ark., 2007). AdipoR'lerin genellikle AMPK yolları aracılığıyla etkilerini göstermesi, adiponektinin kanser hücrelerinin çoğalması üzerindeki engelleyici etkisinin, AMPK'nın aktiviteleri aracılığıyla olması, düşük AMPK düzeyinin endometrial kanserlerin gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (Jeong ve ark., 2011).

AdipoR1 ve R2 menstrual siklusun orta fazında endometriumda yüksek düzeyde ekspresedirler (Tokemura ve ark., 2006). Nonneoplastik dokuda AdipoR'ler eşit miktarda ifade edilirken, insan endometrial kanser dokusunda AdipoR1, AdipoR2'den daha yüksek miktarda bulunmaktadır (Moon ve ark., 2011). Obezite ve düşük adiponektin birlikteliği endometrial kanser oluşumu için büyük bir risk faktörüdür (Petridou ve ark., 2003; Miyoshi ve ark., 2003). Düşük prediagnostik plazma adiponektin seviyesi, özellikle obez ve pre/postmenapozal bayanlarda BMI, C-peptit seviyeleri, seks steroid hormonları, IGF bağlayıcı protein 1(IGFBP1) ve IGFBP2'den bağımsız olarak endometrial kanser görülme riskinin, artmasına neden olur (Cust ve ark., 2007).

Adiponektin ve prostat kanseri

Düşük adiponektin seviyesi, sadece prostat kanseri gelişimi ile değil (Michalakakis ve ark., 2007; Arisan ve ark., 2009), aynı zamanda hastalığın histolojik derecesi ve evresi ile de yakından ilişkilidir (Li ve ark., 2010). Yüksek adiponektin seviyesine sahip erkeklerde prostat kanser görülme riski BMI, yaş ve diğer klasik faktörlerden

bağımsız olarak %70 oranında azalmaktadır (Michalakos ve ark., 2007). Prostat kanserin patogenezinde adiponektinin etkinliğini destekleyen adiponektin reseptörlerinin ifadesi, malign prostat dokularında, benign prostat dokularına göre daha düşük düzeydedir (Baillargeon ve ark., 2006). Dolaşımdaki yüksek adiponektin konsantrasyonu, yüksek dereceli veya metastatik kanser gelişme riskini düşürmektedir (Li ve ark., 2010). Obezitenin, insülin üretimini ve direncini arttırarak, prostat kanser riskinin artmasıyla sonuçlanan, AMPK'nın aktivitesini ve adiponektin seviyesini düşürdüğü bildirilmektedir. (Michalakos ve ark., 2007; Li ve ark., 2010). Adiponektin AMPK'nın aktivasyonunu %90 arttırarak prostat kanser hücrelerinin büyümesini azaltır (Xiang ve ark., 2004).

Sonuç olarak, adiponektin adipoz dokudan yağ hücreleri tarafından salınan ve organizmadaki etkilerini reseptörleri aracılığıyla gösteren önemli bir adipositokindir. Adiponektinin dolaşımdaki miktarı ile kanser oluşumu arasında negatif bir ilişki vardır. İlerde adiponektin ile ilgili adiponektinin dolaşımdaki miktarının yükseltilmesi ve reseptörlerinin etkinliğini arttıracak yöntemlerin belirlenmesine yönelik yapılacak olan moleküler düzeydeki çalışmalar, kanser ile mücadelede etkin yöntemlerin geliştirilmesine önemli katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- An W, Bai Y, Deng SX, et al (2012). Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*, 21, 126-133.
- Arisan ED, Arisan S, Atis G, Palavan-Unsal N, Ergenekon E (2009). Serum adipocytokine levels in prostate cancer patients. *Urol Int*, 82,203-208.
- Baillargeon J, Platz EA, Rose DP, et al (2006). Obesity, adipokines, and prostate cancer in a prospective population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 1331-1335.
- Barb D, Neuwirth A, Mantzoros CS, and Balk PS (2007). Adiponectin signals in prostate cancer cells through Akt to activate the mammalian target of rapamycin pathway. *Endocrine-Related Cancer*,14, 995-1005.
- Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS (2007a). Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *American J of Clin Nut*, 86, 858-866.
- Beltowski J (2003). Adiponectin and resistin—new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit*, 9, 55-61.
- Blüher M, Brennan AM, Kelesidis T, et al (2007). Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays. *Diabetes Care*, 30,280-285.
- Catalan V, Go mez-Ambrosi J, Rodriguez A, et al (2011). Up-regulation of the novel proinflammatory adipokines lipocalin-2, chitinase-3 like-1 and osteopontin as well as angiogenic-related factors in visceral adipose tissue of patients with colon cancer. *J Nutr Biochem*, 22, 634-641.
- Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B (2004). Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclearreceptors PPAR, PPAR, and LXR. *Biochem Biophys Res Commun*, 314, 151-158.
- Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C (2007). Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J of Clinic Endoc and Met*, 92, 255-263.
- Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, et al (2007). Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 255-263.
- Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, et al (2004). Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 1160-1163.
- Dalamaga M, Karmaniolas K, Papadavid E, Pelekanos N, Sotiropoulos G, Lekka A (2011). Elevated serum visfatin/nicotinamide phosphoribosyl-transferase levels are asso-ciated with risk of postmenopausal breast cancer indepen-dently from adiponectin, leptin, and anthropometric and metabolic parameters. *Menopause*, 18, 1198-1204.
- Fisher FM, Trujillo ME, Hanif W, et al (2005). Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia*, 48, 1084-1087.
- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al (2001). Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 2005-2010.
- Grossmann ME K, Nkhata J, Mizuno NK, Ray A, Cleary MP (2008). Effects of adiponectin on breast cancer cell grow thand signaling. *British Journal of Cancer*, 98, 370-379.
- Günbatar N, (2014). Ratlarda yüksek oranda doymuş yağlı diyet ile aralıklı beslemenin deneysel kolon kanseri gelişimi ve bazı serum inflamasyon markırları üzerine etkisi. YYÜ. Sağ Bil Enst Doktora Tezi, s:79, Van,
- Hada Y, Yamauchi T, Waki H, et al (2007). Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma. *Biochem Biophys Res Commun*, 356, 487-493.
- Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, et al (2008). Total and high molecular weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann Intern Med*, 149, 307-316.
- Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, HatanoK, Nagawa H (2005). Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res*, 11, 466-472.
- Jeong JY, Bong JG, Park SH, Choi JH, Oh HK (2011). Expression of leptin, leptin receptor, adiponectin, and adiponectin receptor in ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Journal of Breast Cancer*, 14, 96-103.
- Kadowaki T, Yamauchi T (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, 26, 439-451.
- Kaklamani VG, Sadim M, Hsi A (2008). Variants of the adiponectin and adiponectin receptor 1 genes and breast cancer risk. *Cancer Research*, 68, 3178-3184.
- Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS (2006). Adiponectin And cancer: a systematic review. *Br J Cancer*, 94, 1221-1225.
- Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M (2003). Expression of adiponectin receptors in pancreatic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 312, 1118-1122.
- Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al (2000). Quantitative traitloci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 14478-14483.
- Körner A, Pazaitou-Panayiotou K, Kelesidis T, et al (2007). Total and high molecular weight adiponectin in breast cancer: invitroandin vivostudies. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 1041-1048.
- Kumar A, Daniel P, Pietruczuk M, Malecka-Panas E (2009). Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma (CC) patients. *Int J Colorectal Dis*, 24, 275-281.
- Li H, Stampfer MJ, Mucci L, et al (2010). A 25-year prospective study of plasma adiponectin and leptin concentrations and prostate cancer risk and survival. *Clin Chem*, 56, 34-43.
- Lorincz AM, Sukumar S (2006). Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 13, 279-292.
- Lukanova A, Oderberg SS, Kaaks R, Jellum E, Stattin P (2006). Serum adiponectin is not associated with risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prevention*, 15, 401-402.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 221, 286-28.
- Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N (2004). Adiponectin and breast cancer risk. *J of Clinic Endoc and Met*, 89, 1102-1107.
- Michalakos K, Williams CJ, Mitsiades N, et al (2007). Serum adiponectin concentrations and tissue expression of adiponectin receptors are reduced in patients with prostate cancer: a case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16, 308-313.
- Moon HS, Chamberland JP, Aronis K, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS (2011). Direct role of adiponectin and adiponectin receptors in endometrial cancer: in vitro and ex vivo studies in humans. *Mol Cancer Ther*, 10, 2234-2243.
- Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, et al (2003). Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res*, 9, 5699-5704.
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T &Tomita (1996). Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *Journal of Biochemistry*, 120, 803-812.
- Oh SW, Park CY, Lee ES, et al (2011). Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence. acohortstudy. *Breast Cancer*, 13-34.
- Otake S, Takeda H, Fujishima S (2010). Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 16, 1252-1257.
- OtvosJr L, Haspinger E, Russa FL (2011). Design and development of a peptide-based adiponectin receptor agonist for concert treatment, *BMC Biotechnology*, 11, 90-94.
- Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, et al (2004). Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem*, 279, 1304-1309.
- Pajvani UB, Xueliang D, Combs TP (2003). Structure-function studies of the adipocyte secreted hormone Acrp30/ adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*, 278, 9073-9085.
- Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, Dikalioti SK, Trichopoulos D (2006). Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia. *Br J Cancer*, 94, 156-160.
- Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, et al (2003). Plasma adiponectin concentrations in relation to endome-trial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 993-997.

- Rehman AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M (2008).** Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 371, 569–578.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF (1995).** A novel serum protein similar to Clq produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 270, 26746–26749.
- Shapiro L, Scherer PE (1998).** The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol*, 8, 335–338.
- Spyridopoulos TN, Petridou ET, Skalkidou A, et al (2007).** Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma: a case-control study. *Int J Cancer*, 120, 1573–1578.
- Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, et al (2004).** Serum adiponectin in young adults: interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol*, 14, 492–98.
- Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al (2000).** Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24, 861–868.
- Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, et al (2006).** Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology*, 147, 3203–3210.
- Tian YF, Chu CH, Wu MH (2007).** Anthropometric measures, plasma adiponectin, and breast cancer risk. *Endocrine Related Cancer*, 14, 669–677.
- Tilg H, Moschen AR (2006).** Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, 6, 772–783.
- Trujillo ME, Scherer PE (2005).** Adiponectin journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med*, 257, 167–175.
- Vona-Davis L, Rose DP (2007).** Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*, 14, 189–206.
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, (2003).** Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*, 278, 40352–40363.
- Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS (2005).** Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 97, 1688–1694.
- Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al (2001).** A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*, 12, 13–21.
- Xiang X, Saha AK, Wen R, Ruderman NB, Luo Z (2004).** AMP-activated protein kinase activators can inhibit the growth of prostate cancer cells by multiple mechanisms. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 321, 161–167.
- Xu A, Chan KW, Hoo RLC (2005).** Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J of Bio Chem*, 280, 18073–18080.
- Xu XT, Xu Q, Tong JL, et al (2011).** Meta-analysis: circulating adiponectin levels and risk of colorectal cancer and adenoma. *J Dig Dis*, 12, 234–244.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y (2003).** Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 423, 762–769.
- Yıldırım A, Bilici M, Çayır K, Yanmaz V, Yildirim S, Tekin SB (2009).** Serum adiponectin levels in patients with esophageal cancer. *Japan J of Clinic Oncol*, 39, 92–96.