

ارتباط سرطان و سطح آدیپونکتین سرم: مروری بر شواهد اپیدمیولوژیکوجیهه ایزدی^۱، دکتر لیلا آزاد بخت^{۲*}^۱ مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران؛ ^۲ گروه تغذیه جامعه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۰/۲۸ اصلاح نهایی: ۹۱/۱۲/۲۴ تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۲/۲۶

چکیده: آدیپونکتین یکی از آدیپوکین های ترشح شده از بافت چربی است که ویژگی های ضد التهاب، ضد چاقی و ضد دیابت دارد. مطالعات بسیاری به بررسی ارتباط بین سطح آدیپونکتین سرم و سرطان های مختلف پرداخته اند؛ هدف مطالعه حاضر مروری بر شواهد موجود در مورد ارتباط هورمون آدیپونکتین و سرطان می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه مروری، مقالات با طراحی مورد شاهدهی، مقطعی و آینده نگر با استفاده از پایگاه اطلاعاتی PubMed در محدوده زمانی بین سال های ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۱ و با استفاده از کلید واژه هایی همچون cancer, malignancy, cell proliferation, adiponectin جستجو شدند.

یافته ها: از مجموع ۴۵ مقاله مورد بررسی، شواهد بیان کننده ی ارتباط معکوس میان سطح هورمون آدیپونکتین و خطر سرطان سینه می باشند. این ارتباط در مطالعات مورد-شاهدهی و آینده نگر، هم در زنان قبل از سن یائسگی و هم در زنان بعد از سن یائسگی مشاهده شد. خطر سرطان اندومتر در زنانی که سطح آدیپونکتین پلاسمایی بالا داشتند، نسبت به افرادی که سطح پایینی از آدیپونکتین داشتند، کمتر و خطر سرطان پروستات و هایپرپلازی خوش خیم پروستات در مردان با سطح پایین هورمون بیشتر از سایر افراد بود. مطالعات حاکی از ارتباط معکوس میان غلظت سرمی هورمون آدیپونکتین، با خطر سرطان کولورکتال است. همچنین به نظر می رسد ارتباط معکوس میان غلظت آدیپونکتین پلازما و سرطان پانکراس در مردان وجود داشته باشد.

نتیجه گیری: چنین استنباط می شود که سطح آدیپونکتین سرم ارتباط معکوس قابل ملاحظه ای با خطر سرطان های مختلف داشته باشد. این هورمون از طریق مکانیسم های مختلف، مستقیم یا غیر مستقیم، رشد و تکثیر سلول های سرطانی را مهار می کند.

واژه های کلیدی: سرطان، بدخیمی، تکثیر سلولی، آدیپونکتین.

مقدمه:

بالای میوه و سبزیجات (۸)، رابطه ی معکوس با سندرم متابولیک دارد و مصرف پروتئین های گیاهی همچون حبوبات و گوشت قرمز به ترتیب ارتباط معکوس و مستقیم قابل ملاحظه ای با فاکتورهای التهابی همچون CRP ایفا می کند (۹، ۱۰). خطر ابتلا به سرطان با افزایش چاقی افزایش می یابد، به طوری که خطر ابتلا به سرطان در زنان مبتلا به چاقی، ۵۰ درصد بیشتر از زنان با وزن نرمال است (۱۱). بر اساس مطالعات، چاقی، التهاب، مقاومت انسولینی، سندرم متابولیک، CVD و نیز سرطان ارتباط قابل ملاحظه ای با هورمون آدیپونکتین دارند (۱۴-۱۲).

چاقی از عوامل تاثیرگذار در اتیولوژی سندرم متابولیک، بیماری های قلبی عروقی (Cardiovascular disease= CVD) و سرطان می باشد (۱، ۲) که تحت تاثیر فاکتورهای محیطی و ژنتیکی است (۳). از جمله عوارض چاقی، افزایش فاکتورهای التهابی همچون (C-reactive protein= CRP) می باشد که مرتبط با سندرم متابولیک است (۴). افزایش دانسیته ی انرژی با چاقی ارتباط قابل توجهی دارد و قادر به افزایش خطر CVD و سندرم متابولیک می باشد (۵، ۶). در حالی که پیروی از الگوی غذایی سالم (۷)، مصرف

دهنده ی وجود گیرنده های آدیپونکتین در رده های سلول سرطانی است. ممکن است فعالیت این گیرنده ها توسط آدیپونکتین، پرولیفراسیون سلول های سرطانی را محدود کند (۲۵،۱۶). چاقی و مقاومت انسولینی از جمله عوامل مرتبط با افزایش خطر سرطان می باشند، به طوری که ارتباط آدیپونکتین با سرطان، شاید به واسطه ی این عوامل مخصوصاً در سرطان سینه باشد (۱۳). نقش آدیپونکتین در جلوگیری از پرولیفراسیون سلول های سرطانی و مهار سرطان (۲۶،۲۷) و نیز غلظت این هورمون در افراد مبتلا به سرطان های مختلف از جمله اندومتر، سینه، پروستات و کولورکتال در مطالعات گوناگون مورد بررسی قرار گرفته است (۲۹-۲۶) و یافته های مختلف بیان کننده ی ارتباط میان غلظت آدیپونکتین و سرطان می باشند. در اکثر مطالعات (۱،۳۰) و نه همه ی آنها (۲۸)، ارتباط میان این دو عامل با واسطه ی هورمون هایی از جمله استروژن، فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF₁) و عواملی همچون چاقی و مقاومت انسولینی بوده است. هر چند بررسی های بیشتری جهت روشن شدن مکانیسم های مربوط به این ارتباط لازم است. با توجه به اهمیت مسئله ی سرطان و نیز با توجه به آنکه سرطان هایی همچون سرطان معده به عنوان دومین خطر مرگ و میر در جهان به حساب می آیند (۳۱)، در مطالعه ی حاضر بر آنیم تا به مروری بر شواهد موجود در ارتباط با غلظت آدیپونکتین سرم و سرطان های سینه، پروستات، اندومتر و دستگاه گوارش پردازیم. با توجه به اینکه جهت انجام متا آنالیز لازم است که متغیرهای خروجی بر روی یک آیتیم متمرکز شوند؛ لذا باید فقط یک نوع سرطان در نظر گرفته شود ولی از آنجایی که تعداد مقالات موجود برای هر سرطان جهت بررسی متا آنالیز کفایت نمی کند، تنها جستجوی سیستماتیک در این زمینه پرداخت شده است.

روش بررسی:

به منظور بررسی ارتباط میان سطح آدیپونکتین سرم با سرطان های سینه، اندومتر، پروستات و سرطان های

آدیپونکتین یک پپتید حاوی ۲۴۴ اسید آمینه می باشد که از بافت چربی ترشح شده و به خون می ریزد (۱۵). سطح آدیپونکتین سرم به طور نرمال در افراد سالم ۱۰g/ml می است که ۰/۰۱ درصد از کل پروتئین های پلاسما می باشد (۱۶). این هورمون در پلاسما بیشتر به صورت تراپمهای با وزن مولکولی پایین (LMW) و الیگومرهای با وزن مولکولی بالا (HMW) وجود دارند که بیشترین غلظت آن را HMW به خود اختصاص داده است (۱۳،۱۶). آدیپونکتین از طریق مهار پرولیفراسیون ماهیچه ی صاف رگی در پیشگیری از آترواسکلروز و از طریق تنظیم متابولیسم گلوکز و اسیدهای چرب آزاد و ایجاد حساسیت انسولینی در سلولهای اپی تلیال در پاتوژنز دیابت تاثیر گذار است (۱۷،۱۸). دو ایزوفرم Adipo R₁ و Adipo R₂ به عنوان گیرنده های آدیپونکتین شناسایی شدند. گیرنده های R₁ عمدتاً در ماهیچه و R₂ عمدتاً در کبد بیان می شوند (۱۳). اگر چه هورمون فوق از بافت چربی ترشح می شود، اما به نظر می رسد با افزایش وزن سطح پلاسمایی آن کاهش و با رژیم های غذایی کاهش وزن، افزایش می یابد (۱۹). زنان غلظت آدیپونکتین بیشتری دارند که احتمالاً به دلیل استروژن یا آندروژن در آنها بوده و مستقل از توده ی چربی بیشتر آنهاست (۲۰). در مقابل درمان جایگزینی با هورمون سبب افزایش خطر ابتلا به سرطان می گردد (۲۱). در حالی که هورمون تستوسترون در مردان غلظت آدیپونکتین را کاهش داده و از تولید HMW در بافت چربی جلوگیری می کند (۲۲).

مطالعات مختلف حاکی از آنند که افراد با سطح بالاتر هورمون آدیپونکتین معمولاً غلظت بالاتری از لیپوپروتئین های با دانسیته ی بالا (HDL) و سطوح پایین تری از لیپوپروتئین های با دانسیته ی کم (LDL)، تری گلیسیرید (TG) و کلسترول توتال دارند (۲۳). این هورمون هم چنین نقش مهمی در ترشح استروژن و فاکتور رشد شبه انسولینی (Insulin-like growth factor= IGF) دارد که واسطه های مهمی در افزایش خطر سرطان هستند (۲۴). بررسی ها نشان

دستگاه گوارش، پس از جستجو در موتور PubMed، بین سال های ۲۰۰۲ تا اکتبر ۲۰۱۱ و استفاده از کلید واژه هایی چون: cancer، malignancy، cell proliferation و adiponectin و متعاقباً پس از محدود کردن واژه ها به عنوان، در مجموع به ۱۵۰ مقاله دسترسی پیدا شد. از این مجموعه، ۴۵ مقاله با طراحی مورد-شاهدی، کوهورت آینده نگر و مقطعی مورد بررسی کامل قرار گرفته شد و سایر مقالات به عللی چون عدم ارتباط مستقیم با موضوع، وجود مقالات تکراری و عدم دسترسی به متن کامل کنار گذاشته شدند.

یافته ها:

در بررسی ارتباط میان آدیپونکتین سرم با سرطان سینه و اندومتر یافته های مطالعات مختلف نشان دهنده ی ارتباط میان سطح آدیپونکتین سرم و سرطان سینه می باشند (۱۷، ۱۸، ۲۶). در یک مطالعه ی مورد شاهدهی بر روی ۱۰۲ زن مبتلا به مراحل اولیه ی سرطان سینه و ۱۰۰ زن سالم ۵۵-۵۱ ساله، زنانی که در یک سوم پایینی سطح آدیپونکتین ($\leq 9/6 \mu\text{g/ml}$) بودند نسبت به افرادی که در یک سوم بالای سطح آدیپونکتین ($\geq 6/10 \mu\text{g/ml}$) قرار داشتند، خطر بالاتری برای ابتلا به سرطان سینه داشتند (۱۸). این ارتباط هم در زنان قبل از سن یائسگی و هم در زنان بعد از سن یائسگی به طور معنی دار ($P < 0/05$) مشاهده شد. همچنین در بررسی دیگر، خطر نسبی ابتلا به سرطان سینه در افرادی که در بالاترین چارک میزان آدیپونکتین قرار داشتند ۷۷ درصد کمتر از افرادی بود که در پایین ترین چارک سطح هورمون قرار داشتند ($P = 0/02$). افراد مبتلا به سرطان به ترتیب ۲۱/۶ درصد و ۱۲/۳ درصد آدیپونکتین و HMW کمتری داشتند (۲۶). ارتباط معکوس میان سطح هورمون و خطر سرطان سینه در زنان قبل از سن یائسگی و بعد از سن یائسگی به طور معنی داری مشاهده نشد ($P_{\text{trend}} = 0/08$ و $P_{\text{trend}} = 0/09$). در مطالعه ی مورد شاهدهی دیگر بر روی زنان مبتلا به سرطان و زنان سالم ۶۵-۲۹ ساله، آدیپونکتین

سرم به طور معنی داری ($P < 0/05$) در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود. همچنین چاقی شکمی و عدم فعالیت فیزیکی به ترتیب ۳ و ۵-۲ برابر خطر سرطان سینه را افزایش دادند. با توجه به این مسئله سطح پایین آدیپونکتین سرم همراه با چاقی شکمی و عدم فعالیت فیزیکی به عنوان عوامل خطر مهم سرطان سینه در زنان مالزیایی گزارش شد (۱۷). حضور آدیپونکتین در سلول های اپی تلیال سینه، احتمالاً اثرات محافظتی بر علیه سرطان ایفا می کند (۳۳). بررسی بر روی ۴۱ زن مبتلا به سرطان و ۴۵ زن سالم نشان داده است که سطح سرمی آدیپونکتین به طور غیر معنی دار در افراد مبتلا به سرطان کمتر از گروه کنترل بوده است ($P = 0/37$). در این بررسی میانگین BMI در گروه مبتلا و گروه سالم ۲۳ گزارش گردید (۲). در دیگر مطالعه پرولپراسیون نوعی از سلول های سرطانی سینه به نام MCF-۷ توسط $10 \mu\text{g/ml}$ آدیپونکتین در طول ۹۶ ساعت به میزان $15/6 \mu\text{g/ml}$ درصد در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داده است (۱۵). به طور کلی، یافته های حاصل از مطالعات بیانگر افزایش خطر سرطان سینه در غلظت های پایین آدیپونکتین مستقل و مستقل از شاخص توده بدنی (BMI)، لپتین، IGF_1 و وضعیت یائسگی بوده است (۱۷، ۱۸).

بر اساس یک بررسی در سال ۲۰۰۴، BMI بالا و آدیپونکتین پایین سرم سبب افزایش ۶/۵ برابری خطر سرطان اندومتر نسبت به زنان با BMI نرمال و غلظت بالای آدیپونکتین می شوند. در این مطالعه آدیپونکتین را به عنوان واسطه ای جهت توضیح ارتباط میان مقاومت انسولینی، چاقی و سرطان اندومتر معرفی شده است (۳۴). در یک مطالعه ی مورد شاهدهی لانه سازی شده، از نوع آینده نگر که بر روی ۲۸۴ زن مبتلا به سرطان اندومتر و ۵۴۸ زن سالم صورت گرفت، زنانی که در بالاترین سطح آدیپونکتین بودند نسبت به آن هایی که در پایین ترین سطح هورمون قرار داشتند، به طور قابل ملاحظه ای خطر کمتری برای سرطان اندومتر را دارا بودند ($P_{\text{trend}} = 0/006$). این رابطه در زنان

چاق قوی تر گزارش شد (۲۸). همچنین زنان دارای کمترین غلظت آدیپونکتین، ۱۱ برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان اندومتر در مقایسه با زنان دارای بالاترین سطح از هورمون، بودند (۳۵). در دیگر مطالعه ۵۰ درصد کاهش خطر سرطان اندومتر در زنان کمتر از ۶۵ سال با افزایش انحراف معیار در غلظت هورمون، بعد از کنترل وزن، مشاهده شد، در حالی که این ارتباط در افراد بالاتر از ۶۵ سال مشاهده نشد (۳۶).

در بررسی ارتباط آدیپونکتین سرم و سرطان پروستات، نتایج حاصل از اکثر مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از ارتباط معکوس میان سطح هورمون و خطر سرطان پروستات می باشند (۲۷، ۳۷). در یک مطالعه ی آینده نگر بر روی ۶۵۴ مرد مبتلا به سرطان پروستات و ۶۴۴ مرد سالم، افرادی که در ۲۰ درصد بالایی سطح آدیپونکتین قرار داشتند، ۷۵ درصد خطر کمتری برای سرطان کشنده ی پروستات نسبت به افراد در ۲۰ درصد پایینی غلظت هورمون، داشتند (۳۸). این ارتباط بعد از تعدیل اثر BMI و پپتید C ضعیف شد. بر اساس این مطالعه، احتمالاً آدیپونکتین به عنوان واسطه ی میان چاقی و سرطان پروستات تلقی می شود (۳۸). در بررسی دیگری بر روی ۲۵ بیمار مبتلا به هایپرپلازی خوش خیم پروستات و ۴۳ بیمار مبتلا به سرطان پروستات، تفاوت معنی داری میان سطح هورمون در دو گروه مشاهده نشد (۳۹). از طرفی HMW ممکن است فعالیت های مهاری بر روی رشد سلول های سرطانی پروستات و نیز پرولفراسیون ایفا کند (۴۰). همچنین آدیپونکتین سرم به عنوان یک آدیپو کین ضد سرطان پروستات احتمالی نیز نامیده شده است (۴۱). در مطالعه ی مورد شهادی دیگر، غلظت آدیپونکتین در افراد مبتلا به سرطان پروستات کمتر از گروه کنترل گزارش شده است (۴۲). از طرفی ژن های مختلف آدیپونکتین در مردان آفریقایی آمریکایی مبتلا به سرطان پروستات شرکت کننده در مطالعه ی مورد شهادی مبتنی بر جامعه، ارتباط معنی داری را با سرطان پروستات نشان نداد (۴۳).

در بررسی ارتباط آدیپونکتین سرم و سرطان های دستگاه گوارش به نظر می رسد ارتباط معکوس میان غلظت آدیپونکتین سرم و سرطان کولون و کولورکتال وجود داشته باشد (۲۹، ۴۴، ۴۵). در یک بررسی مقطعی برگرفته از مطالعه ی کوهورت، سطح پایین آدیپونکتین به عنوان عامل خطر مهم تری نسبت به TG و BMI بالا برای مراحل اولیه سرطان کولورکتال تلقی شده است (۲۹). در حالی که این هورمون عامل خطر قابل توجهی برای سرطان پیشرفته ی کولورکتال نمی باشد و ۶۰ درصد خطر کمتری برای سرطان کولورکتال در مردانی که غلظت آدیپونکتین پلاسمای بالا داشتند، نسبت به افراد با سطح پایین آدیپونکتین گزارش شده است؛ این نتیجه بعد از تعدیل اثر BMI، دور کمر و فعالیت فیزیکی به دست آمده است (۴۴). با این حال در یک مطالعه مورد شهادی لانه سازی شده ی آینده نگر بر روی ۳۸۱ مرد مبتلا به سرطان کولورکتال و ۳۸۱ مرد سالم، ارتباط معنی داری میان سطح هورمون فوق و سرطان کولورکتال مشاهده نشد (۴۵). از طرفی در مطالعه ی دیگر بر روی مردان و زنان ۸۸-۴۸ ساله مبتلا به سرطان کولون، با وبدون کاشکسی (Cachexia)، سطح بالاتری از آدیپونکتین در افرادی که ≥ 5 درصد کاهش BMI در طی ۶ ماه داشتند، مشاهده شد. در این مطالعه میان کاهش وزن و آدیپونکتین ارتباطی وجود نداشت (۴۶). با این وجود نتایج حاصل از چندین مطالعه مورد شهادی بر روی سرطان کولورکتال، نشان دهنده ی نقش انواع مختلف ژن های آدیپونکتین (ADIPOQ) در افزایش خطر سرطان کولورکتال (۴۷) و یا کاهش خطر آن (۴۸) بوده است؛ در حالی که نتایج حاصل از یک متآنالیز، هیچ ارتباطی میان تغییرات ADIPOQ و سرطان کولورکتال را نیافته است (۴۹). در مطالعه ی مورد شهادی دیگر بر روی ۴۲۰ بیمار سرطانی مبتلا به سرطان کولورکتال و ۵۵۵ فرد سالم که توسط فاکتورهای سن و جنس یکسان سازی شدند، ارتباط معنی داری میان رسپتورهای R₁ آدیپونکتین و خطر سرطان کولورکتال وجود داشت (۵۰).

جدول شماره ۱: مطالعات بررسی شده در زمینه ی ارتباط سطح آدیپونکتین سرم و سرطان

نتیجه حاصل شده	متغیرهای تعدیل شده	RR*HR*OR	تعداد شرکت کنندگان و نوع سرطان بررسی شده	طراحی مطالعه
ارتباط معکوس میان غلظت آدیپونکتین با سرطان سینه قبل و بعد از سن یائسگی	سن، سابقه ی فامیلی، سن اولین قاعدگی، BMI، سن دوره یائسگی، زوجیت	OR ۳/۶۲ (۱/۶۱-۸/۱۹)	۱۰۲ زن مبتلا به سرطان سینه/۱۰۰ زن سالم ۵۱-۵۵ ساله	مورد-شاهدی
ارتباط معکوس میان غلظت هورمون با سرطان سینه قبل و بعد از سن یائسگی/ چاقی شکمی در افراد سرطانی و افزایش خطر سرطان در موارد عدم فعالیت فیزیکی	وضعیت شغلی، سن اولین بارداری، سیگاری بودن، مصرف الکل، مصرف OCP، درمان جایگزین با هورمون، سابقه ی فامیلی، شیردهی، BMI	OR ۰/۲ (۰/۰-۰/۶)	۷۰ زن مبتلا به سرطان سینه/۲۸ زن سالم ۲۵-۶۵ ساله	مورد-شاهدی
ارتباط معکوس میان غلظت آدیپونکتین با سرطان سینه در زنان بعد از سن یائسگی	ترکیبات IGF، لپتین، BMI و متغیرهای اجتماعی-اقتصادی	OR ۰/۸۴ (۰/۷۱-۰/۹۹)	۱۷۴ زن سرطان سینه و ۱۶۷ زن سالم	مورد-شاهدی
عدم ارتباط قابل ملاحظه میان سطح هورمون و خطر سرطان سینه	سن، وضعیت یائسگی، استفاده از هورمون بعد از سن یائسگی	RR ^۱ ۱/۳ (۰/۸-۲/۱) RR ^۲ ۰/۷۳ (۰/۵۵-۰/۹۸)	۱۴۷۷ زن مبتلا به سرطان سینه/۲۱۹۶ زن سالم ۳۰-۵۵ ساله	مورد-شاهدی آینده نگر
عدم ارتباط قابل ملاحظه میان سطح هورمون و خطر سرطان سینه قبل از یائسگی و ارتباط قابل ملاحظه هورمون با سرطان بعد از سن یائسگی	سن، BMI، نسبت دور کمر به دور باسن	OR ۰/۵۵ (۰/۲۳-۰/۹۷) ^۳	۲۴۴ زن مبتلا به سرطان سینه/۲۴۴ زن سالم ۴۳-۶۲ ساله	مورد-شاهدی مبتنی بر بیمارستان
کاهش ۷۷ درصدی خطر ابتلا به سرطان در زنانی که در بالاترین چارک سطح آدیپونکتین بودند	سن، BMI، سن اولین قاعدگی، وضعیت یائسگی، سابقه ی فامیلی، اتسولین و لپتین	OR ۰/۲۳ (۰/۰۸-۰/۶۶)	۷۴ زن مبتلا به سرطان سینه/۷۴ زن سالم ۳۰-۸۲ ساله	مورد-شاهدی مبتنی بر بیمارستان
قوی تر بودن ارتباط هورمون و خطر سرطان اندومتر در در زنان چاق	BMI	RR ۰/۵۶ (۰/۳۶-۰/۸۶)	۲۸۴ زن سرطان اندومتر و ۵۴۸ زن سالم	آینده نگر
ارتباط دریافت انرژی بالا و آدیپونکتین پایین با افزایش خطر سرطان اندومتر	سن، تحصیلات، زوجیت، وضعیت سیگار کشیدن، BMI، درمان جایگزین با هورمون	OR ۲/۷۵ (۱/۱۶-۶/۵۲) ^۲	۸۷ زن مبتلا به سرطان اندومتر/۱۳۲ زن سالم ۳۴-۷۸ ساله	مورد-شاهدی
افزایش ۱۱ برابری خطر سرطان اندومتر در افرادی که در پایین ترین سطح از آدیپونکتین بودند، نسبت به بالاترین سطح	سن، BMI، دیابت، پر فشار خون	OR ۱۰/۵ (۴/۱۸-۲۶/۳۵)	۱۱۷ زن مبتلا به سرطان اندومتر/ ۲۳۸ زن بدون سابقه ی بیماری	مورد-شاهدی
افزایش SD1 سطح آدیپونکتین منجر به کاهش ۵۰ درصدی خطر سرطان سینه در افراد کمتر از ۶۵ سال شد.	IGF، لپتین، BMI، متغیرهای دموگرافیک-اجتماعی	OR ۰/۴۴ (۰/۲۴-۰/۸۱)	۸۴ زن مبتلا به سرطان اندومتر/ ۸۴ زن سالم	مورد-شاهدی
ارتباط قابل ملاحظه در افراد بالاتر از ۶۵ سال دیده نشد				
افراد در بالاترین سطح هورمون ۳۵ درصدی خطر کمتری جهت BPH داشتند	BMI، مصرف الکل، سن	OR ۰/۶۵ (۰/۴۷-۰/۸۷)	۶۹۸ مرد مبتلا به BPH/۷۰۹ مرد سالم	مورد-شاهدی لانه سازی شده
۷۳ درصدی خطر کمتر سرطان پروستات در افرادی که در بالاترین چارک سطح هورمون نسبت به پایین ترین چارک قرار داشتند	سن، BMI، مصرف الکل، سیگار	OR ۰/۹ (۰/۱-۰/۸۲)	۷۵ مرد سرطان پروستات/ ۷۵ مبتلا به BPH/۱۵۰ مرد سالم	مورد-شاهدی

ادامه جدول شماره ۱:

طراحی مطالعه	تعداد شرکت کنندگان و نوع سرطان بررسی شده	RR، HR، OR	متغیرهای تعدیل شده	نتیجه حاصل شده
آینده نگر	۶۵۴ مرد مبتلا به سرطان پروستات / ۶۴۴ مرد سالم	HR ۰/۳۵ (۰/۱۴-۰/۸۶)	BMI، پپتید C، نوع و درجه بدخیمی	ارتباط معکوس هورمون و سرطان پروستات کشف شده (مقایسه پنجگانه ۱ و ۵)
مورد-شاهدی	۳۰ فرد سالم و ۶۲ بیمار مبتلا به سرطان مری	-	-	پایین بودن سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا به سرطان
مورد-شاهدی	۳۸۱ فرد سالم و ۳۸۱ فرد مبتلا به سرطان کولورکتال	-	-	عدم ارتباط معنی دار میان غلظت آدیپونکتین سرم و سرطان کولورکتال
مورد-شاهدی	۳۱۱ مرد ۶۹-۵۰ ساله ی مبتلا به سرطان پانکراس و ۵۱۰ مرد سالم	OR ۰/۶۵ (۰/۳۹-۱/۰۷)	وضعیت سیگار کشیدن، فشار خون، پپتید C	پایین تر بودن خطر سرطان در افرادی که در بالاترین پنجگانه غلظت هورمون قرار داشتند
آینده نگر	۱۸۲۲۵ مرد ۷۵-۴۰ ساله - ۱۷۹ نفر آن ها مبتلا، سرطان کولورکتال	RR ۰/۴۸ (۰/۲۵-۰/۹)	BMI	ارتباط معنی دار میان سطح هورمون و خطر سرطان-تعدیل با سایر مخدوش گرها ارتباط معنی دار نشان نداد
مورد شاهدی	۴۲۰ فرد مبتلا به سرطان کولورکتال و ۵۵۵ فرد سالم	OR ۰/۵۳ (۰/۳۵-۰/۸۱)	سن، جنس	ارتباط قابل ملاحظه میان ریسکتور R ₁ آدیپونکتین و خطر سرطان کولورکتال
مورد شاهدی	۸۱ فرد مبتلا به سرطان پانکراس و ۸۱ فرد سالم	OR ۲/۸۱ (۱/۰۴-۷/۵۹)	سن، جنس، BMI، وضعیت سیگار کشیدن، مصرف الکل، سابقه دیابت، لپتین	ارتباط مثبت و قابل ملاحظه میان غلظت هورمون و خطر سرطان پانکراس

RR (Relative risk): خطر نسبی؛ OR (Odds ratio) نسبت تناسب؛ HR (Hazard ratio): نسبت خطر؛ ۱. OR در زنان قبل از سن یائسگی، ۲. RR یا OR در زنان بعد از سن یائسگی، ۳. OR حاصل از ترکیب دریافت انرژی ≥ 2300 کالری و آدیپونکتین پایین، BMI (Body massive index) نمایه توده بانی؛ BPH (Benign prostatic hyperplasia) هیپوپلازی خوش خیم پروستات؛ OCP (Oral contraceptive pills) قرص های خوراکی پیشگیری از بارداری؛ IGF (Insulin-like growth factor) فاکتور رشد شبه انسولینی

بحث:

شواهد حاصل از مطالعات بیانگر ارتباط معکوس و قابل توجهی میان سطح آدیپونکتین سرم و خطر سرطان های پروستات، سینه، اندومتر، کولون و کولورکتال است. در افراد مبتلا به سرطان معمولاً سطح هورمون کاهش یافته است (۱،۲۹،۳۴،۳۸) (جدول شماره ۱). آدیپونکتین سرم ارتباط معکوس با چاقی و مقاومت انسولینی دارد و حساسیت بافت های محیطی به انسولین را تحریک می کند (۱). از طرفی، کاهش آدیپونکتین مرتبط با مقاومت انسولینی بوده و منجر به افزایش سطح IGF₁ و فعالیت آن می شود. IGF₁ در گردش در غلظت های بالا مرتبط با افزایش خطر سرطان سینه می باشد (۲،۳۱). ارتباط معکوس میان

آدیپونکتین و سرطان سینه در زنان بعد از سن یائسگی، اثر مهم کاهش هورمون در پاتوژنز سرطان های مرتبط با مقاومت انسولینی همچون سرطان سینه را تأیید می کند (۳۱،۵۵). انسولین و IGF₁ از طریق اتصال به گیرنده های خود منجر به افزایش پرولیفراسیون سلولی و مهار آپوپتوز در بافت هایی می شوند که ترشح فاکتور رشد اندوتلیال رگی (VEFG) را تنظیم می نمایند و از این طریق در سرطان زایی موثرند (۱۳). VEGF، توسط سلول های سرطانی سینه ترشح می شود (۵۶). این فاکتور توسط تحریک لیگاند گیرنده های نوع γ فعال شونده توسط پرولیفراسیون پراکسی زوم (PPAR γ) که سطح آدیپونکتین را افزایش می دهد، مهار می شود (۵۷)

و کاهش آدیپونکتین منجر به کاهش فعالیت γ PPAR (۵۸) و در نتیجه افزایش خطر سرطان می شود. از طرفی بر اساس برخی مطالعات، ارتباط میان آدیپونکتین و خطر سرطان سینه مستقل از اثرات احتمالی ترکیبات اصلی سیستم IGF، لپتین و BMI و در جای دیگر مستقل از وضعیت یائسگی تلقی شده است (۱۶،۳۰).

آدیپونکتین سرم نقش موثری در متابولیسم گلوکز دارد و افزایش سطح گلوکز مرتبط با کاهش آدیپونکتین است و قابل ذکر است که اثرات آدیپونکتین بر روی متابولیسم گلوکز و لیپید با واسطه ی گیرنده های R_1 و R_2 آدیپونکتین می باشد (۵۹). ارتباط چاقی و سرطان سینه بیشتر به دلیل گیرنده های استروژن است (۲،۶۰). آدیپونکتین جلوی تحریک رشد سلول های سرطانی توسط استرادیول را می گیرد (۶۱) و کاهش آن در افراد چاق و همزمان با آن افزایش استروژن، دلیلی بر خطر سرطان سینه می باشد. در حالی که در یک مطالعه ارتباط معکوس میان سطح هورمون و خطر سرطان سینه در دوران یائسگی مستقل از سطح استروژن دانسته شده است (۳۲). در مطالعه ی مورد شاهده ی بر روی ۷۰ زن سرطانی، سطح پایین آدیپونکتین همراه با چاقی شکمی و عدم فعالیت فیزیکی در طول زندگی، به عنوان عوامل خطر مهم در سرطان سینه تلقی شده است و در این بررسی عدم فعالیت فیزیکی به میزان ۵-۲ برابر خطر سرطان سینه را افزایش داده است. فعالیت فیزیکی قادر به تأخیر اولین سیکل قاعدگی و اثر بر روی تولید هورمون های ترشحی از تخمدان بوده و به این صورت خطر سرطان سینه را کاهش می دهد (۱۷). از آنجایی که سرطان سینه به عنوان یک معضل بهداشتی مهم در میان زنان می باشد و ۳۰ درصد انواع سرطان ها در خانم ها را تشکیل می دهد و در ۲۰ درصد موارد نیز این بدخیمی می تواند منجر به مرگ شود (۶۲). بررسی عوامل مرتبط با آن و نیز یافتن راه های پیشگیری از آن مهم تلقی می شود.

اضافه وزن و کاهش غلظت آدیپونکتین از طریق افزایش استروژن و ایجاد مقاومت انسولینی، ارتباط قابل

ملاحظه ای با سرطان اندومتر دارد (۳۴). ممکن است هورمون فوق و چاقی هر کدام مستقل از یکدیگر با سرطان اندومتر ارتباط داشته باشند (۲۸). آدیپونکتین منجر به افزایش پروتئین کیناز وابسته به AMP (AMP-activated protein kinase= AMPK) و گیرنده های گسترش فعال (Peroxisome proliferator-activated receptors= PPAR) می شود. فعال شدن مسیرهای AMPK و PPAR منجر به افزایش حساسیت انسولینی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد می شود (۶۳). از طرفی، AMPK اثرات مستقیمی بر روی تنظیم مقاومت انسولینی، پرولیفراسیون سلولی و آپوپتوز دارد و می تواند در رشد تومورها اختلال ایجاد کند (۲۸) و کاهش آن می تواند در سرطان اندومتر موثر باشد. گیرنده های R_1 آدیپونکتین عمدتاً از طریق مسیرهای AMPK فعالیت می کنند و اثرات مهار کننده ی رشد آدیپونکتین بر سلول های سرطانی عمدتاً تحت تأثیر فعالیت AMPK بوده و فعالیت گیرنده R_1 آدیپونکتین در اثرات ضد سرطانی هورمون موثر است (۶۴).

در یک مطالعه، فعالیت های مهار کننده ی HMW بر روی رشد سلول های سرطانی پروستات و نیز پرولیفراسیون آن ها نشان داده شده است (۴۰). از طرفی بیان گیرنده های R_1 و R_2 آدیپونکتین در بافت های سرطانی پروستات نسبت به بافت های مبتلا به هایپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) و بافت های سالم کاهش نشان داده شده است (۲۷). آدیپونکتین در غلظت های طبیعی خود اثرات مهار کننده ی بر روی رشد سلول های سرطانی، خطوط سلول های سرطانی متاستاز شده دارد و نیز مهار تولید دی هیدروتستوسترون که پرولیفراسیون سلولی را تحریک می کند، (۳۸،۶۵). آدیپونکتین از طریق فعال کردن AMPK، رشد آندروژن های سلول های سرطانی پروستات را تا ۹۰ درصد کاهش می دهد (۶۶). از سوی دیگر، هورمون فوق با مهار التهاب از طریق مهار فعالیت فاگوسیت های ماکروفاژهای بالغ که با سرطان پروستات مرتبط هستند، اثرات ضد سرطانی خود را ایفا می کند (۶۷). چاقی با افزایش تولید انسولین، ایجاد مقاومت

انسولینی و کاهش سطح آدیپونکتین و فعالیت AMPK خطر سرطان پروستات را افزایش می دهد (۳۸،۲۷).
 IGF₁ منجر به مهار آپوپتوز و افزایش تولید VEGF می شود. این فاکتور در افراد مبتلا به سرطان مری افزایش می یابد (۵۲). آدیپونکتین منجر به مهار نوعی فاکتور رونویسی می شود که در تنظیم افزایش VEGF دخالت دارد (۶۸). این هورمون همچنین AMP کیناز را افزایش داده و پرولیفراسیون سلول های اپی تلیال کولون را مهار می کند (۶۹). از طرفی کاهش پروتئین های پیوند شونده با IGF (IGFBP-1) و افزایش IGF₁ که در غلظت های پایین آدیپونکتین اتفاق می افتد، منجر به افزایش پرولیفراسیون سلولی و مهار آپوپتوز سلول های سرطانی کولورکتال می گردد (۴۴).
 بیان گیرنده های R₁ و R₂ آدیپونکتین در سلول های β پانکراس، بیان کننده ی ارتباط آدیپونکتین با فعالیت های درون ریز پانکراس می باشد (۷۰). این هورمون مستقیماً قادر به مهار رشد و پرولیفراسیون سلول های سرطانی پانکراس نیز می باشد (۵۲). از طرفی ارتباط مثبت میان خطر سرطان پانکراس و غلظت آدیپونکتین سرم در دو مطالعه ی مورد شاهدی با حجم نمونه ی کم اتفاق افتاده است (۵۳،۵۴). همچنین شاید مقاومت نسبت به آدیپونکتین در سلول های سرطانی، به دلیل کاهش گیرنده های هورمون، ممکن است سبب افزایش ترشح هورمون شده باشد (۵۳). هر چند در مطالعه ای که بر روی ۸۱ زن و مرد مبتلا به سرطان پانکراس و ۸۱ فرد سالم انجام شد، گیرنده های R₁ و R₂ در سلول های سرطانی به طور قابل ملاحظه ای بیان شده بودند (۵۳).
 با توجه به اثرات ضد سرطانی آدیپونکتین، در یک بررسی با استفاده از چینش آدیپونکتین، پپتیدهای

۱۶۶-۱۴۹ آن جدا گردید و آگونیست گیرنده آدیپونکتین به نام ADP۳۵۵ شناسایی شد. ADP۳۵۵ با رفتاری مشابه آدیپونکتین به عنوان یک راه پیشنهادی جهت درمان چاقی، مقاومت انسولینی و سرطان مورد بحث قرار گرفت (۱۲). هر چند راه های طبیعی افزایش سطح آدیپونکتین از جمله پیروی از الگوهای غذایی سالم همچون الگوی غذایی مدیترانه ای، کنترل وزن، پیروی از رژیم های کاهش وزن، افزایش دریافت اسیدهای چرب امگا۳ (۵۳) و افزایش فعالیت فیزیکی می توانند در این زمینه موثر باشند (۷۳-۷۱). از طرفی از آنجایی که تغذیه در ۳۵ درصد سرطان های مختلف دخیل می باشد اصلاح الگوی غذایی و رفتارهای مرتبط با تغذیه بسیار مهم تلقی می شود (۷۴).

نتیجه گیری:

مطالعه ی حاضر با هدف مرور بر نتایج حاصل از مطالعات انجام شده در زمینه ی ارتباط سطح آدیپونکتین سرم و خطر سرطان طراحی شد. یافته های حاصل از بررسی های مختلف بیان کننده ی ارتباط معکوس میان سطح هورمون آدیپونکتین سرم خطر سرطان های سینه، آندومتر، پروستات، کولورکتال، مری، پانکراس و هایپرپلازی خوش خیم پروستات بود؛ هر چند نتایج بر روی گروه زنان و مردان متناقض بوده است.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله نویسندگان از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و کلیه کسانی که ما را در طراحی این مطالعه یاری رساندند تقدیر و تشکر می نمایند

منابع:

1. Tian YF, Chu CH, Wu MH, Chang CL, Yang T, Chou YC, et al. Anthropometric measures, plasma adiponectin, and breast cancer risk. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Sep; 14(3): 669-77.
2. Kang JH, Yu BY, Youn DS. Relationship of serum adiponectin and resistin levels with breast cancer risk. *J Korean Med Sci*. 2007 Feb; 22(1): 117-21.

3. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Major dietary patterns in relation to general obesity and central adiposity among Iranian women. *J Nutr.* 2008 Feb; 138(2): 358-63.
4. Hilpert KF, Kris-Etherton PM, West SG. Lipid response to a low-fat diet with or without soy is modified by C-reactive protein status in moderately hypercholesterolemic adults. *J Nutr.* 2005 May; 135(5): 1075-9.
5. Esmailzadeh A, Boroujeni HK, Azadbakht L. Consumption of energy-dense diets in relation to cardiometabolic abnormalities among Iranian women. *Public Health Nutr.* 2012 May; 15(5): 868-75.
6. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Dietary energy density and the metabolic syndrome among Iranian women. *Eur J Clin Nutr.* 2011 May; 65(5): 598-605.
7. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary pattern, insulin resistance, and prevalence of the metabolic syndrome in women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 910-8.
8. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006 Dec; 84(6): 1489-97.
9. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Legume consumption is inversely associated with serum concentrations of adhesion molecules and inflammatory biomarkers among Iranian women. *J Nutr.* 2012 Feb; 142(2): 334-9.
10. Azadbakht L, Esmailzadeh A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women. *J Nutr.* 2009 Feb; 139(2): 335-9.
11. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004 Aug; 4(8): 579-91.
12. Otvos L Jr, Haspinger E, La Russa F, Maspero F, Graziano P, Kovalszky I, et al. Design and development of a peptide-based adiponectin receptor agonist for cancer treatment. *BMC Biotechnol.* 2011; 11: 90.
13. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer.* 2006 May; 94(9): 1221-5.
14. Grossmann ME, Nkhata KJ, Mizuno NK, Ray A, Cleary MP. Effects of adiponectin on breast cancer cell growth and signaling. *Br J Cancer.* 2008 Jan 29; 98(2): 370-9.
15. Jarde T, Caldefie-Chezet F, Goncalves-Mendes N, Mishellany F, Buechler C, Penault-Llorca F, et al. Involvement of adiponectin and leptin in breast cancer: clinical and in vitro studies. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Dec; 16(4): 1197-210.
16. 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 Sep; 86(3): s858-66.
17. Shahar S, Salleh RM, Ghazali AR, Koon PB, Mohamud WN. Roles of adiposity, lifetime physical activity and serum adiponectin in occurrence of breast cancer among Malaysian women in Klang Valley. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010; 11(1): 61-6.
18. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2003 Nov; 9(15): 5699-704.
19. Liu YM, Lacorte JM, Viguerie N, Poitou C, Pelloux V, Guy-Grand B, et al. Adiponectin gene expression in subcutaneous adipose tissue of obese women in response to short-term very low calorie diet and refeeding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec; 88(12): 5881-6.
20. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, 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 Apr; 46(4): 459-69.

21. Pesaran Z, Rezaei A, Tavakoli keh R, Siydat AH. Evaluation of breast cancer risk factors for using in hormone replacement therapy of corticosteroid-treated post-menopausal women. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2003; 5(2): 70-75.
22. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem*. 2005 May; 280(18): 18073-80.
23. Bansal N, Charlton-Menys V, Pemberton P, McElduff P, Oldroyd J, Vyas A, et al. Adiponectin in umbilical cord blood is inversely related to low-density lipoprotein cholesterol but not ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun; 91(6): 2244-9.
24. Kaklamani VG, Sadim M, Hsi A, Offit K, Oddoux C, Ostrer H, et al. Variants of the adiponectin and adiponectin receptor 1 genes and breast cancer risk. *Cancer Res*. 2008 May; 68(9): 3178-84.
25. Korner A, Pazaitou-Panayiotou K, Kelesidis T, et al. Total and highmolecular- weight adiponectin in breast cancer: in vitro and in vivo studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(3): 1041-8.
26. Korner 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 Mar; 92(3): 1041-8.
27. Michalakis K, Williams CJ, Mitsiades N, Blakeman J, Balafouta-Tselenis S, Giannopoulos A, et al. Serum adiponectin concentrations and tissue expression of adiponectin receptors are reduced in patients with prostate cancer: a case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Feb; 16(2): 308-13.
28. Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Lukanova A, et al. Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan; 92(1): 255-63.
29. Otake S, Takeda H, Fujishima S, Fukui T, Orii T, Sato T, et al. Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2010 Mar; 16(10): 1252-7.
30. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar; 89(3): 1102-7.
31. Sanei MH, Sanei B, Mahzouni P, Chehrei A. Comparison of histopathologic findings of non-tumoral gastric mucus of patients with gastric cancer and patients with chronic gastritis. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2007; 8(4): 15-20.
32. 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 Apr; 92(4): 1510-6.
33. Treeck O, Lattrich C, Juhasz-Boess I, Buchholz S, Pfeiler G, Ortmann O. Adiponectin differentially affects gene expression in human mammary epithelial and breast cancer cells. *Br J Cancer*. 2008 Oct; 99(8): 1246-50.
34. Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, Talamini R, Franceschi S, Trichopoulos D, et al. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar; 89(3): 1160-3.
35. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*. 2006; 106(11): 2376-81.
36. Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z, et al. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar; 88(3): 993-7.

37. Schenk JM, Kristal AR, Neuhauser ML, Tangen CM, White E, Lin DW, et al. Serum adiponectin, C-peptide and leptin and risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prostate*. 2009 Sep; 69(12): 1303-11.
38. Li H, Stampfer MJ, Mucci L, Rifai N, Qiu W, Kurth T, et al. A 25-year prospective study of plasma adiponectin and leptin concentrations and prostate cancer risk and survival. *Clin Chem*. 2010 Jan; 56(1): 34-43.
39. Housa D, Vernerova Z, Heracek J, Prochazka B, Cechak P, Kuncova J, et al. Adiponectin as a Potential Marker of Prostate Cancer Progression: Studies in Organ-Confined and Locally Advanced Prostate Cancer. *Physiol Res*. 2008; 57(3): 451-458.
40. Bub JD, Mitasaki T, Iwamoto Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 340(4): 1158-66.
41. Lopez Fontana CM, Maselli Artola ME, Di Milta Monaco N, Recalde Rincon GM, Vanrell Rodriguez MC, Uvilla Recupero A, et al. Influence of leptin and adiponectin on prostate cancer. *Arch Esp Urol*. 2009 Mar; 62(2): 103-8.
42. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology*. 2005 Jun; 65(6): 1168-72.
43. Beebe-Dimmer JL, Zuhlke KA, Ray AM, Lange EM, Cooney KA. Genetic variation in adiponectin (ADIPOQ) and the type 1 receptor (ADIPOR1), obesity and prostate cancer in African Americans. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010 Dec; 13(4): 362-8.
44. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Nov; 97(22): 1688-94.
45. Lukanova A, Soderberg S, Kaaks R, Jellum E, Stattin P. Serum adiponectin is not associated with risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Feb; 15(2): 401-2.
46. Wolf I, Sadetzki S, Kanety H, Kundel Y, Pariente C, Epstein N, et al. Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. *Cancer*. 2006 Feb; 106(4): 966-73.
47. Liu L, Zhong R, Wei S, Yin JY, Xiang H, Zou L, et al. Interactions between genetic variants in the adiponectin, adiponectin receptor 1 and environmental factors on the risk of colorectal cancer. *PLoS ONE*. 6(11): e27301.
48. Kaklamani VG, Wisinski KB, Sadim M, Gulden C, Do A, Offit K, et al. Variants of the adiponectin (ADIPOQ) and adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) genes and colorectal cancer risk. *JAMA*. 2008 Oct; 300(13): 1523-31.
49. Carvajal-Carmona LG, Spain S, Consortium C, Kerr D, Houlston R, Cazier JB, et al. Common variation at the adiponectin locus is not associated with colorectal cancer risk in the UK. *Hum Mol Genet*. 2009 May; 18(10): 1889-92.
50. He B, Pan Y, Zhang Y, Bao Q, Chen L, Nie Z, et al. Effects of genetic variations in the adiponectin pathway genes on the risk of colorectal cancer in the Chinese population. *BMC Med Genet*. 2011; 12: 94.
51. Yildirim A, Bilici M, Cayir K, Yanmaz V, Yildirim S, Tekin SB. Serum adiponectin levels in patients with esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Feb; 39(2): 92-6.
52. Stolzenberg-Solomon RZ, Weinstein S, Pollak M, Tao Y, Taylor PR, Virtamo J, et al. Prediagnostic adiponectin concentrations and pancreatic cancer risk in male smokers. *Am J Epidemiol*. 2008 Nov; 168(9): 1047-55.

53. Dalamaga M, Migdalis I, Fargnoli JL, Papadavid E, Bloom E, Mitsiades N, et al. Pancreatic cancer expresses adiponectin receptors and is associated with hypoleptinemia and hyperadiponectinemia: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2009 Jul; 20(5): 625-33.
54. Chang MC, Chang YT, Su TC, Yang WS, Chen CL, Tien YW, et al. Adiponectin as a potential differential marker to distinguish pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2007; 35(1): 16-21.
55. 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 May; 86(5): 1930-5.
56. Bachelder RE, Wendt MA, Mercurio AM. Vascular endothelial growth factor promotes breast carcinoma invasion in an autocrine manner by regulating the chemokine receptor CXCR4. *Cancer Res*. 2002 Dec; 62(24): 7203-6.
57. Mueller E, Sarraf P, Tontonoz P, Evans RM, Martin KJ, Zhang M, et al. Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR gamma. *Mol Cell*. 1998 Feb; 1(3): 465-70.
58. Miyazaki Y, Mahankali A, Wajsborg E, Bajaj M, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep; 89(9): 4312-9.
59. Jaleel F, Jaleel A, Aftab J, Rahman MA. Relationship between adiponectin, glycemic control and blood lipids in diabetic type 2 postmenopausal women with and without complication of ischemic heart disease. *Clin Chimica Acta*. 2006; 370(1-2): 76-81.
60. Hankinson SE, Willett WC, Manson JE, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Alcohol, height, and adiposity in relation to estrogen and prolactin levels in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Sep; 87(17): 1297-302.
61. Dieudonne MN, Bussiere M, Dos Santos E, Leneveu MC, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jun; 345(1): 271-9.
62. Nadoushan MJ, Davati A, Akhavan F. Expression of E-cadherin in primary breast cancer and its correlation with prognostic factors. *J Shahrekord Univ Med Sci*; 11(3): 55-60.
63. Barb D, Neuwirth A, Mantzoros CS, Balk SP. Adiponectin signals in prostate cancer cells through Akt to activate the mammalian target of rapamycin pathway. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Dec; 14(4): 995-1005.
64. Jeong YJ, Bong JG, Park SH, Choi JH, Oh HK. Expression of leptin, leptin receptor, adiponectin, and adiponectin receptor in ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *J Breast Cancer*. 2011 Jun; 14(2): 96-103.
65. Bub JD, Miyazaki T, Iwamoto Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 340(4): 1158-66.
66. Xiang X, Saha AK, Wen R, Ruderman NB, Luo Z. AMP-activated protein kinase activators can inhibit the growth of prostate cancer cells by multiple mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Aug; 321(1): 161-7.
67. Yamaguchi N, Argueta JG, Masuhiro Y, Kagishita M, Nonaka K, Saito T, et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *FEBS Lett*. 2005 Dec; 579(30): 6821-6.
68. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar; 89(3): 1102-7.
69. Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, et al. Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut*. 2008 Nov; 57(11): 1531-8.

70. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006 Jul; 116(7): 1784-92.
71. 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 Aug; 84(2): 328-35.
72. Polak J, Kovacova Z, Holst C, Verdich C, Astrup A, Blaak E, et al. Total adiponectin and adiponectin multimeric complexes in relation to weight loss-induced improvements in insulin sensitivity in obese women: the NUGENOB study. *Eur J Endocrinol.* 2008 Apr; 158(4): 533-41.
73. Kondo K, Morino K, Nishio Y, Kondo M, Fuke T, Ugi S, et al. Effect of a fish-based diet on the serum adiponectin concentration in young, non-obese, healthy japanes subject. *J Atheroscler Thromb.* 2010; 17(6): 628-37.
74. Khalaj M, zeidi IM. Health education effects on nutritional behavior modification in primary school students. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2006; 8(1): 41-49.

Association between cancer and serum adiponectin level: The review of epidemiologic evidences

Izadi V (MSc Student)¹, Azadbakht L (PhD)^{2*}

¹Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran;

²Nutrition and Food Science Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

Received: 17/Jan /2013 Revised: 14/Mar /2013 Accepted: 16/Mar /2013

Background and aims: Adiponectin, an adipose tissue derived adipokines, has anti-inflammatory, anti-obesity and anti-diabetic properties. There are several studies investigated the association between this hormone and different types of cancer. In present research, the study aimed to review the relationship between adiponectin and cancers.

Methods: In this review study, various articles as following: case control, cross sectional and longitudinal studies have been found through PubMed database from 2002 to October 2011, by using the following key words: cancer, malignancy, cell proliferation and adiponectin.

Result: From the total number of 45 articles, evidences proved the inverse association between the hormone and the risk of breast cancer, in which has been shown both cohort and case-control studies, in pre- and post- menopausal women. Endometrial cancer risk was significantly lower in women with higher plasma adiponectin level compared to women with lower level of hormone. Risk of benign prostate hyperplasia and prostate cancer were higher in men with lower level of adiponectin concentration. Studies have shown the inverse correlation between the mentioned hormone and risk of colorectal cancer. Also, it seems that adiponectin inversely associates with pancreatic cancer in men.

Conclusion: It seems that serum adiponectin level has inversely associated with risk of several cancers; this hormone suppresses the growth and proliferation of cancer cells, direct or indirect, via several mechanisms.

Keywords: Adiponectin, Cancer, Cell proliferation, Malignancy.

Cite this article as: Izadi V, Azadbakht L. Association between cancer and serum adiponectin level: The review of epidemiologic evidences. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2013 Dec, Jan; 15(5): 97-110.

***Corresponding author:**

Community Nutrition Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.
Tel: 00983117922719, E-mail: azadbakht@hlth.mui.ac.ir