

Rak endometrium a adiponektyna

Endometrial cancer and adiponectin

Jan Bieńkiewicz¹, Hanna Romanowicz-Makowska², Andrzej Malinowski¹

¹Klinika Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski

²Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Zakładu: dr n. med. Hanna Romanowicz-Makowska

Przeгляд Menopauzalny 2012; 6: 490–494

Streszczenie

Rak endometrium należy do najczęstszych nowotworów złośliwych kobiecych narządów płciowych. Zarówno z histologicznego, jak i klinicznego punktu widzenia rak endometrium dzieli się na dwa główne typy: typ I, czyli rak endometrialny – częstszy i o lepszym rokowaniu, oraz typ II, czyli rak nieendometrialny, który występuje znacznie rzadziej i charakteryzuje się gorszym rokowaniem. Wśród najlepiej poznanych czynników ryzyka choroby należy wymienić otyłość, cukrzycę i nadciśnienie tętnicze. Niemniej jednak tylko w przypadku połowy chorujących kobiet występują charakterystyczne czynniki ryzyka. W związku z tym aby lepiej poznać patofizjologię tego schorzenia, nacisk najnowszych badań nad tą chorobą kładziony jest na zrozumienie zjawisk warunkujących kancerogenezę na poziomie komórkowym i molekularnym. Nowoczesne podejście do raka endometrium nakazuje rozpatrywać tę chorobę z uwzględnieniem złożonych mechanizmów łączących przekaznictwo komórkowe na poziomie układu IGF i metabolizm tkanki tłuszczowej. Ostatnie badania nad produktami białkowymi adipocytów wskazały adiponektynę jako czynnik mogący stanowić klucz do zrozumienia zależności między otyłością, insulinoopornością i rakiem endometrium. Dane literaturowe wskazują jednoznacznie, że hipoadiponektynemia, szczególnie u otyłych pacjentek w wieku przed- i okołomenopauzalnym, stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju choroby. Zawarty w pracy aktualny przegląd piśmiennictwa powinien zarysować przed czytelnikiem aktualny stan wiedzy na temat roli adiponektyny w raku endometrium.

Słowa kluczowe: rak endometrium, adiponektyna.

Summary

Endometrial cancer (EC) is one of the most common gynecologic malignancies in developed countries. Both histology and clinical practice divide ECs into two independent subgroups: type I, or endometrioid endometrial carcinoma – EEC, which is more frequent and carries a generally better prognosis, and type II – non-endometrioid endometrial carcinoma – NEEC – a disease of much lower morbidity, still not understood well enough and of rather grave prognosis. Among many well-established risk factors that determine development of EC, science has named a classic trio: obesity, diabetes and arterial hypertension. Nevertheless, not more than a half of EC patients display characteristic risk factors. Therefore, current scientific efforts are made to understand this malignancy in a more thorough way: to achieve that research has to be brought deep into cellular and molecular levels. A contemporary approach to EC demands a more complex insight into sophisticated mechanisms linking extracellular signaling within the insulin-like growth factor system and adipose tissue metabolism. Recent data on protein products of adipocytes indicate adiponectin as a potential clue factor to understand the relation between obesity, insulin resistance and EC. Present outcomes show that hypoadiponectinemia is an indisputable risk factor for developing EC, particularly in pre- and perimenopausal obese women. This paper shows an up-to-date literature review on the role of adiponectin in the compound pathology of EC.

Key words: endometrial cancer, adiponectin.

Adres do korespondencji:

Andrzej Malinowski, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Rak endometrium – epidemiologia

Rak endometrium jest jednym z najczęstszych nowotworów kobiecych narządów płciowych w krajach uprzemysłowionych. Każdego roku na świecie na raka endometrium zapada ok. 280 000 kobiet [1]. W Polsce jest to trzeci co do częstości nowotwór złośliwy u kobiet, a liczba zachorowań i umieralność stale wzrastają: w 2005 r. 4339 kobiet dowiedziało się o chorobie, a 770 zmarło z jej powodu. W 2009 roku zachorowało już 5061 kobiet, a zmarło aż 969 [2]. Przyjmuje się, że ok. 90% przypadków to raki sporadyczne, pozostałe 10% zachorowań wykazuje zaś tło dziedziczne. Zarówno z klinicznego, jak i histologicznego punktu widzenia wyróżnia się dwa typy raka endometrium. Typ I, czyli rak endometrialny (*endometrioid endometrial carcinoma* – EEC), wykazuje silną estrogenozależność, jest częstszy i charakteryzuje się lepszym rokowaniem. Typ II, czyli rak nieendometrialny (*non-endometrioid endometrial carcinoma* – NEEC) – histologicznie rak surowicy lub jasnokomórkowy – nie wykazuje estrogenozależności, jest znacznie rzadszy, jego etiologia nie została do końca wyjaśniona, a rokowanie jest znacznie gorsze. Typ I, charakterystyczny dla pacjentek przed menopauzą lub tuż po menopauzie, rozwija się na tle stymulacji estrogenowej, w tym nie zrównoważonej. Badania [3, 4] wykazały, że ryzyko zachorowania na raka endometrium u kobiet stosujących zrównoważoną estrogenoterapię wzrasta 2–10 razy. Typ II zaś, nieendometrialny, charakterystyczny dla starszych kobiet, rozwija się na podłożu endometrium atroficznego [5].

Rak endometrium a otyłość

Do najbardziej znanych i niebudzących wątpliwości czynników ryzyka rozwoju raka endometrium należą triada: otyłość, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Ponadto należy wymienić wczesną *menarche*, późną menopauzę, bezdzietność i raka piersi [6]. Wpływ otyłości na rozwój raka endometrium został dość dobrze poznany i udokumentowany. Epidemiologia zdaje się potwierdzać związek choroby z otyłością: w Stanach Zjednoczonych otyłość występuje u ok. 40% populacji, w Japonii – tylko u 3%; Amerykanki chorują na raka endometrium 7 razy częściej niż Japonki [7]. U kobiet przed menopauzą otyłość sprzyja rozwojowi insulinooporności, zespołu policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) i cykлом bezowulacyjnym, co w dalszej perspektywie prowadzi do przewlekłego niedoboru gestagenów. U pacjentek otyłych w wieku postmenopauzalnym istotnemu zwiększeniu ulega zaś obwodowa konwersja androgenów do estrogenów. Opisane zaburzenia hormonalne stymulują proliferację komórkową, hamują apoptozę i stymulują angiogenezę, co sprzyja nowotworzeniu [6]. Wskaźnik BMI powyżej 25 podwaja ryzyko zachorowania na raka endometrium, a BMI powyżej 30

zwiększa to ryzyko aż trzykrotnie [8]. Łącznie ok. 60% raków endometrium powstaje w związku z otyłością, a u otyłych kobiet, u których zdiagnozowano chorobę, występuje sześciokrotnie większe ryzyko zgonu z jej powodu niż w przypadku chorych z prawidłową masą ciała [9, 10]. Bezpośrednio z otyłością i z wynikającą z niej insulinoopornością wiąże się cukrzyca typu 2. Charakterystyczna dla tego schorzenia hiperinsulinemia powoduje zwiększenie ilości wolnego estrogenu poprzez zmniejszenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG) [10] oraz wpływa na zwiększenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF) oraz wiążącego go białka (*IGF-binding protein-1*). Zjawiska te wiążą się z ryzykiem występowania raka endometrium, szczególnie u starszych, otyłych kobiet [11].

Niemniej jednak tylko połowa kobiet, u których diagnozuje się raka endometrium, wykazuje obecność typowych czynników ryzyka. Pozostała połowa to pacjentki o prawidłowej masie ciała, które nigdy nie były leczone egzogennymi estrogenami, 20–25% stanowią kobiety w wieku okołomenopauzalnym, a 5% ma mniej niż 40 lat [12]. Wynika z tego, że dotychczasowa wiedza na temat etiologii i patofizjologii raka endometrium nie jest wystarczająca. Aby lepiej zrozumieć zależność między występowaniem hiperinsulinemii, insulinooporności, otyłości a nowotworzeniem – w tym kontekście rakiem endometrium – należy szczegółowo poznać metabolizm tkanki tłuszczowej. Dogłębna analiza mechanizmów zachodzących w tej tkance możliwa jest dopiero wtedy, gdy zrozumie się zjawiska w niej istniejące na poziomie komórkowym i molekularnym. Spośród występujących u ludzi i pozostałych ssaków dwóch typów tkanki tłuszczowej – białej i brunatnej – znaczenie dla poznania powyższego ma zasadniczo biała tkanka tłuszczowa, występująca w znacznie większej ilości niż brunatna i będąca właściwym „spichlerzem energetycznym” organizmu. Głównym składnikiem komórkowym białej tkanki tłuszczowej są adipocyty, ale wymienić należy także preadipocyty (czyli adipocyty bez ładunku lipidowego), komórki śródbłonna, fibroblasty, leukocyty i makrofagi – te ostatnie pochodzą bezpośrednio ze szpiku kostnego, a ich zawartość w białej tkance tłuszczowej bezpośrednio koreluje z otyłością. Pierwotne postrzeganie tkanki tłuszczowej jako jedynie „banku energii” już dawno uległo dezaktualizacji, obecnie przypisuje się jej niezwykle istotną rolę w regulacji wielu procesów patofizjologicznych. Niektóre wydzielane przez białą tkankę tłuszczową cytokiny, takie jak adiponektyna, leptyna, rezystyna i wisfatyna, zwane łącznie adipocytokinami lub adipokinami – obok dobrze poznanych cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) czy interleukiny 1 i 6 – zdają się odgrywać kluczową rolę w regulacji procesów związanych ze stanem zapalnym, insulinoopornością, hiperinsulinemią i otyłością [13].

Adiponektyna

Adiponektyna, zwana też ACRP30, GBP-28 czy ADOPOQ, została opisana w połowie lat 90. XX w. niemalże jednocześnie przez trzy różne zespoły badaczy. Gen adiponektyny (*apM1*) obejmuje 17 kpz na chromosomie 3 i składa się z trzech eksonów i dwóch intronów. Lokalizacja genu (*locus* 3q27) wydaje się szczególnie znamienna, gdyż właśnie tam znajdują się sekwencje determinujące podatność na wystąpienie cukrzycy typu 2, chorób sercowo-naczyniowych czy zespołu metabolicznego [14]. Gen *apM1* wykazuje też pewną homologię z genem kodującym kolagen typu X, VII oraz elementu C1q układu dopełniacza. Produktem genu jest białko o masie 30 kDa zbudowane z 247 aminokwasów. Adiponektyna obecna jest w surowicy w relatywnie dużym stężeniu (5–30 µg/ml) i obejmuje ilościowo ok. 0,01% wszystkich krążących białek. Jej stężenie jest znacznie większe niż innych znanych hormonów: np. kortyzol i leptyna reprezentowane są w ok. tysięckrotnie mniejszych stężeniach, a TNF-α czy IL-6 oznacza się w pg, czyli występują one w wartościach milionokrotnie niższych niż adiponektyna [15]. Podstawowa jednostka monometryczna wydaje się występować tylko w adipocytach, gdyż do tej pory nie odnaleziono jej w surowicy. Adiponektyna krąży głównie w postaci heksamerów (o relatywnie niskiej masie cząsteczkowej: *low molecular weight* – LMW) oraz większych multimerów (*high molecular weight* – HMW) [15]. Wydaje się, że te dwie formy białka obecne w surowicy mają odmienne właściwości i funkcje metaboliczne i zakłada się, że stosunek między ich stężeniami (HMW/LMW), a nie same ich stężenia *sensu stricto*, determinuje właściwą metaboliczną rolę adiponektyny [16]. Adiponektyna, podobnie jak inne elementy układu dopełniacza, zdolna jest hamować syntezę i wydzielanie TNF-α, IL-1 i IL-6 w makrofagach, hamuje różnicowanie prekursorów monocytów i pobudza syntezę cytokin przeciwzapalnych w samych monocytach, makrofagach i komórkach dendrytycznych. Coraz więcej badań wskazuje, że u podstaw otyłości leży przewlekła, mierznie nasilona reakcja zapalna, o czym świadczy choćby fakt zwiększonego wydzielania w otyłości takich cytokin prozapalnych, jak białko C-reaktywne, a biorąc pod uwagę przeciwzapalne właściwości adiponektyny i odwrotną korelację między jej stężeniem a zawartością białej tkanki tłuszczowej w organizmie, można przypisać adiponektynie cechy ogniwa łączącego otyłość i układ immunologiczny [13, 15–17].

Adiponektyna ponadto wpływa na redystrybucję kwasów tłuszczowych w taki sposób, że więcej z nich trafia do tkanki mięśniowej celem oksydacji, a redukcji ulega ich napływu do wątroby, dzięki czemu spada ogólna zawartość lipidów w organizmie i wzrasta insulinowrażliwość tkanek docelowych. Określenie tej adipokininy jako *fat burning molecule* czy „aniota stróża zespołu metabolicznego” wydaje się jak najbardziej adekwatne

i uzasadnione [15]. Poza integralną rolę w immunologii adiponektynie przypisuje się m.in. wpływ na osteogenezę (dotychczasowe badania nad dokładną jej rolą w kościotworzeniu przynoszą jednak sprzeczne rezultaty [18–20]) oraz na kancerogenezę (*in vitro* hamuje wzrost guza u myszy prawdopodobnie poprzez supresję neowaskularyzacji – kluczowego elementu nowotworzenia) [21]. Receptory dla adiponektyny (AdipoR1 i AdipoR2) obecne są również w endometrium, gdzie hamują syntezę interleukin i chemoatraktantu w komórkach zrębu endometrium [22]. Udowodniono, że adiponektyna poprzez swoje receptory jest w stanie hamować kancerogenezę w obrębie endometrium. Niemniej jednak dotychczasowe badania nad dokładnym znaczeniem ekspresji receptorów adiponektynowych nie przyniosły jednoznacznych rezultatów. Moon i wsp. stwierdzili, że w komórkach raka endometrium ekspresja AdipoR1 jest nieco wyższa niż AdipoR2, ale sumaryczna ekspresja receptorów nie różni się zasadniczo w tkankach nowotworowych i w zdrowym endometrium [23]. Z kolei Yamauchi i wsp. w swoim badaniu udowodnili, że zmniejszona ekspresja AdipoR1 i AdipoR2 koreluje z częstością występowania, histologicznym stopniem dojrzałości (*grading*), jak również zdolnością do dawania przerzutów w raku endometrium i właśnie w receptorach adiponektynowych upatrują przyszłości celowanej terapii przeciwnowotworowej [24]. Udowodniono też, że pacjentki chorujące na raka endometrium mają znacznie niższe wartości krążącej adiponektyny niż pacjentki zdrowe [11, 25, 26]. Wiadomo, że hiperinsulinemia i insulinooporność korelują z hipoadiponektynemią w sposób niezależny od otyłości [25–29]. Niepoznane pozostaje, dlaczego stężenie adiponektyny, jednego z głównych białkowych produktów adipocytów, w przeciwieństwie do innych adipokinin, wraz z rozwojem otyłości się zmniejsza. Przypuszcza się, że musi istnieć sprzężenie ujemne, które hamuje sekrecję adiponektyny wraz z rozwojem otyłości. Zauważono bowiem, że inne cytokiny, takie jak TNF-α, wydzielane w otyłości przez liczne adipocyty, hamują ekspresję i wydzielanie adiponektyny. Wydaje się zatem, że mechanizmy związane z insulinoopornością (powstałą w tym wypadku na tle otyłości), jak choćby reakcja zapalna, hamują ekspresję adiponektyny w tkance tłuszczowej. Co ciekawe, zjawisko to można odwrócić poprzez redukcję masy ciała, co samo w sobie wpływa pozytywnie na insulinowrażliwość [30]. Wykazano, że u cukrzyków leczonych rozyglitazonem przez 3 miesiące stężenie adiponektyny zwiększyło się ponad dwukrotnie i pozostawało takie jeszcze przez 6 miesięcy po odstawieniu leku [31]. Nie wiadomo jednak, dlaczego kobiety, mimo oczywistej większej procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, mają istotnie wyższe wartości adiponektyny w surowicy niż mężczyźni [13]. Przypuszcza się, że w regulację stężenia tej adipokininy zaangażowane są hormony płciowe (estrogeny i testo-

steron), nie wiadomo jednak w jaki sposób. Niektóre produkty spożywcze, takie jak: białko sojowe, tłuszczy rybi czy kwas linolenowy zwiększają stężenie adiponektyny, a mając na uwadze antydiabetogenne działanie powyższych składników pokarmowych oraz samej adiponektyny, obserwacja ta wydaje się szczególnie trafna. Z drugiej strony, dieta bogata w węglowodany oraz stres oksydacyjny zmniejszają stężenie tej adipokininy i być może to właśnie tłumaczy hipoadiponektynię w otyłości [32]. Wyniki badań wskazują ponadto, że hipoadiponektynia występuje nie tylko w samej otyłości, ale obserwuje się ją także w chorobach bezpośrednio związanych z otyłością, takich jak cukrzyca typu 2 czy choroba wieńcowa. Jak już wcześniej wspomniano, zaobserwowana zależność między hipoadiponektynią a cukrzycą typu 2 czy zespołem metabolicznym może mieć związek z tym samym *locus* genu adiponektyny i powyższych schorzeń (3q27). Badania nad *apM1* wskazały kilka polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP), które w sposób bezpośredni determinują hipoadiponektynię, a w połączeniu z innymi determinantami środowiskowymi sprzyjającymi otyłości warunkują rozwój insulinooporności, cukrzycy typu 2 oraz zespołu metabolicznego [32]. Duże stężenie adiponektyny u pacjentów przyjmujących dietę wysokotłuszczową, ale wykazujących szeroko pojętą insulinooporność, może być czynnikiem chroniącym przed rozwojem cukrzycy typu 2. Z drugiej strony wykazano, że w jądłowstręciu psychicznym stężenie adiponektyny w przeciwieństwie do innych adipokinin – leptyny i rezystyny – wzrasta. U niechorujących na cukrzycę stężenie adiponektyny odwrotnie koreluje z insulinoopornością w sposób niezależny od wieku, ciśnienia tętniczego, BMI oraz profilu lipidowego krwi obwodowej. Ponadto u ludzi z prawidłową masą ciała wartości adiponektyny są odwrotnie skorelowane z BMI, ciśnieniem tętniczym, poziomem glikemii na czczo, insulinemią, insulinoopornością, cholesterolem całkowitym i cholesterolem frakcji LDL [31]. Co więcej, u pacjentów z rozwiniętą ciężką insulinoopornością stężenia adiponektyny są 5-krotnie zmniejszone.

Ponadto wykazano odwrotną korelację między stężeniem adiponektyny a występowaniem różnych nowotworów związanych z insulinoopornością i otyłością, takich jak rak endometrium. Zależność ta jest szczególnie zauważalna u pacjentek poniżej 65. roku życia. Uważa się, że wpływ tej adipokininy na rozwój choroby jest niezależny od innych typowych czynników ryzyka, takich jak nieprawidłowości w układzie IGF-I, IGF-II, IGF-FBP, wahań stężeń leptyny czy od samej otyłości. Znamienne jest, że połączenie otyłości i hipoadiponektynii aż 6-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia raka [33].

Dane literaturowe wskazują na znaczącą rolę adiponektyny w raku endometrium [25, 26, 34, 29]. Stężenie adiponektyny w przypadku tego nowotworu zostało przeanalizowane przez różne zespoły badawcze [25, 26,

34]. Potwierdzono wpływ innych, dobrze udokumentowanych czynników ryzyka rozwoju raka endometrium, takich jak zaawansowany wiek, otyłość, nadciśnienie tętnicze, niemniej jednak to właśnie adiponektyna wydaje się najsilniej związana z ryzykiem wystąpienia choroby [26]. Stężenie tej adipokininy u pacjentek z rakiem endometrium jest znacznie zmniejszone w porównaniu z osobami, u których nie stwierdza się choroby nowotworowej. Wzrost stężenia adiponektyny znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia raka, szczególnie u pacjentek poniżej 65. roku życia [34]. Dane sugerują, że hipoadiponektynia sama w sobie stanowi czynnik ryzyka choroby [34]. Interesujący jest fakt, że u pacjentek z niskim BMI i dużym stężeniem adiponektyny w surowicy występuje ponad 6-krotnie mniejsze ryzyko zachorowania niż u osób z wysokim BMI i hipoadiponektynią [25]. Dane literaturowe wskazują, że stopień zaawansowania klinicznego (staging) nie ma istotnego związku ze stężeniem adiponektyny, ale pacjentki z rakiem nisko zróżnicowanym (G3) mają znacznie mniejsze wartości adiponektyny niż chore na raka wysoko zróżnicowanego (G1) [29]. Powyższe badania wykazały ponad wszelką wątpliwość, że stężenie adiponektyny odwrotnie koreluje z częstością występowania raka endometrium.

Wpływ otyłości na raka endometrium wydaje się dość dobrze poznany, ale nie wiadomo do tej pory, dlaczego na raka endometrium chorują kobiety szczupłe. Jednym z postulowanych tu mechanizmów jest PCOS: charakterystyczna dla tej choroby insulinooporność mogłaby być czynnikiem wyzwalającym kancerogenezę, szczególnie że tylko połowa chorych na PCOS jest otyła [35]. Wykazano ponadto, że stężenie adiponektyny jest silniej związane z wrażliwością na insulinę i insulinemią niż z samą zawartością białej tkanki tłuszczowej w organizmie, co nasuwa podejrzenie, że hipoadiponektynia u pacjentek z otyłością i cukrzycą typu 2 wynika z pierwotnej insulinooporności i/lub hiperinsulinemii [27]. Zaobserwowany fakt, że hipoadiponektynia i otyłość odgrywają kluczowe, niezależne role w rozwoju raka endometrium, pozwala przypuszczać, że te dwa kardynalne mechanizmy odpowiedzialne za kancerogenezę: hiperestrogenizm i insulinooporność będące osobnymi czynnikami ryzyka mają jednak charakter kumulatywny [16]. Insulina bezpośrednio pobudza wzrost komórek zrębu endometrium na zasadzie ligand – receptor, niemniej jednak niewielka wiedza na temat dokładnego mechanizmu oddziaływania między adiponektyną, insuliną, leptyną i elementami układu IGF skłania do formułowania ostrożnych wniosków. Mimo jednoznacznych wyników badań, w których określano stężenia adiponektyny u chorych na raka endometrium, nie udało się jednak wykazać przydatności prediagnostycznej określania stężenia tego białka w surowicy w definiowaniu ryzyka zachorowania [36]. Wydaje się zatem, że przypisywanie adiponektynie klu-

czowej roli w patogenezie raka endometrium jest nieco przesadzone. Prawdopodobnie mechanizmy regulacyjne w tym schorzeniu, podobnie jak w przypadku innych chorób nowotworowych, mają charakter wielopoziomowy i być może w raku endometrium adiponektyna stanowi jedynie element bardziej złożonego układu.

Piśmiennictwo

- Banno K, Kisu I, Yanokura M, et al. Epigenetics and genetics in endometrial cancer: new carcinogenic mechanisms and relationship with clinical practice. *Epigenomics*. 2012; 4: 147-62.
- Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://85.128.14.124/krn/>.
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-13.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131-7.
- Okuda T, Sekizawa A, Purwosunu Y, et al. Genetics of endometrial cancers. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010: 984013.
- Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, et al. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 97-112.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579-91.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
- Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 276-80.
- Augustin LS, Dal Maso L, Franceschi S, et al. Association between components of the insulin-like growth factor system and endometrial cancer risk. *Oncology* 2004; 67: 54-9.
- Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 9484: 491-505
- Tilg H, Moschen AR Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-83.
- Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 861-8.
- Garaulet M, Hernández-Morante JJ, de Heredia FP, et al. Adiponectin, the controversial hormone. *Public Health Nutr* 2007; 10 (10A): 1145-50.
- Doumatey AP, Lashley KS, Huang H, et al. Relationships among obesity, inflammation, and insulin resistance in African Americans and West Africans. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18: 598-603.
- Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, et al. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 181-9.
- Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 2004; 35: 842-9.
- Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006; 99: 196-208.
- Basurto L, Galván R, Cordova N, et al. Adiponectin is associated with low bone mineral density in elderly men. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 289-93.
- Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2476-81.
- Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, et al. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology* 2006; 147: 3203-10.
- Moon HS, Chamberland JP, Aronis K, et al. Direct role of adiponectin and adiponectin receptors in endometrial cancer: in vitro and ex vivo studies in humans. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 2234-43.
- Yamauchi N, Takazawa Y, Maeda D, et al. Expression levels of adiponectin receptors are decreased in human endometrial adenocarcinoma tissues. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31: 352-7.
- Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, et al. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1160-3.
- Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106: 2376-81.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
- Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, et al. Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):255-63.
- Rzepka-Górska I, Bedner R, Cymbaluk-Płoska A, Chudecka-Głaz A. Serum adiponectin in relation to endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in obese women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 594-7.
- Di Chiara T, Argano C, Corrao S, et al. Hypoadiponectinemia: A link between visceral obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 175245.
- Nedvídková J, Smitka K, Kopský V, Hainer V. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res* 2005; 54: 133-40.
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-92.
- Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2006; 94: 1221-5.
- Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, et al. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 993-7.
- Augustin LS, Gallus S, Bosetti C, et al. Glycemic index and glycemic load in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2003; 105: 404-7.
- Soliman PT, Cui X, Zhang Q, et al. Circulating adiponectin levels and risk of endometrial cancer: the prospective Nurses' Health Study. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 167, e1-5.