



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİAL PREKANSERÖZ LEZYONLAR VE
ENDOMETRİAL NEOPLAZİ OLUŞUMUNDA
ADİPOKİNLERİN ROLÜ**

DOKTORA TEZİ

Turkhan BARATZADA

**Samsun
ŞUBAT 2018**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİMDALI

**ENDOMETRİAL PREKANSERÖZ LEZYONLAR VE
ENDOMETRİAL NEOPLAZİ OLUŞUMUNDA
ADİPOKİNLERİN ROLÜ**

DOKTORA TEZİ

Turkhan BARATZADA

**Danışman
Doç. Dr. Bahattin AVCI**

**Samsun
ŞUBAT 2018**

Teşekkür

Öncelikle böyle cennet bir vatani bize hediye eden Mustafa Kemal Atatürk ve silah arkadaşlarına sonsuz saygılar, rahmetler olsun.

Doktora eğitimim süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalanarak bugünlere gelmemi sağlayan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Bahattin AVCI'ya teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim boyunca beni destekleyen ve eğitimime katkıda bulunan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ramazan AMANVERMEZ ve Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Nermin KILIÇ, Doç. Dr. Birşen BİLGİCİ, Doç. Dr. Özgür Korhan TUNCEL'e ve istatistiksel alanda yardımlarıyla destek olan Yrd. Doç. Dr. Gökhan ARSLAN'a çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan, doktora, yüksek lisans öğrencileri ve laboratuvar personeline teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bana inanan, güvenen ve destek çıkan annem Nazile RAHİMOV, babam Aliyar İSMAYILOV ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Bu çalışma, PYO.TIP.1904.16.012 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

ENDOMETRIAL PREKANSERÖZ LEZYONLAR VE ENDOMETRIAL NEOPLAZI OLUŞUMUNDA ADİPOKİNLERİN ROLÜ

Amaç: Endometrial kanser, kadınlarda dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. Yapılan çalışmalarda, kilo artışı ile endometriyum kanseri arasında bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir. Buradan hareketle bu çalışmanın, endometrial malignite gelişiminde adipokin düzeylerinin kullanılıp kullanılmayacağı konusuna ışık tutacağı düşünülmektedir.

Materyal ve Metot: Araştırma kapsamında, her grupta 30 kadın olmak üzere üç grup oluşturuldu (sağlıklı, endometrium hiperplazisi tanısı almış ve endometrium kanser tanısı almış) ve her bir kadından 5 cc kan örneği toplandı. Çalışmaya katılanların, 40 yaş ve üzeri olmasına ve histerektomi cerrahisi geçirmemiş olmasına dikkat edildi. Ticari olarak sağlanan kitler kullanılarak adiponektin, rezistin ve leptin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, leptin, adiponektin, rezistin konsantrasyonlarının hem prekanseröz (endometrium hiperplazisi tanısı almış), hem de kanseröz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğu tespit edildi. Prekanseröz ve kanseröz gruplar karşılaştırıldığında, adiponektin düzeylerinin kanseröz grupta anlamlı olarak düşük olduğu, leptin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu, rezistin düzeylerinde ise istatistiksel olarak bir değişim olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Adiponektin ve leptin düzeylerinin ve adiponektin/leptin oranının takibi endometrial prekanseröz lezyonu bulunan hastaların endometrial kansere gidişte takipleri açısından umut verici görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri; obezite; leptin; rezistin; adiponektin

Dr. Turkhan BARATZADA. Doktora Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Şubat-2018

ABSTRACT

ROLE OF ADIPOKINES IN THE FORMATION OF ENDOMETRIAL PRECANCEROUS LESIONS AND ENDOMETRIAL NEOPLASIA

Aim: Endometrial cancer is the fourth most common type of cancer in women. Studies have reported that there is a relationship between weight gain and endometrial cancer. From this point of view, it is thought that this study will shed light on the use of adipokine levels in the development of endometrial malignancy.

Material and method: Within the scope of the study, three groups were formed with 30 women in each group (healthy, diagnosed with endometrium hyperplasia and diagnosed with endometrium cancer) and 5 cc blood samples were collected from each woman. It was noted that the participants in the study were 40 years of age or older and had not had hysterectomy surgery. Adiponectin, resistin and leptin levels were measured with ELISA method using commercially available kits.

Results: Compared with the control group, leptin, adiponectin, and resistin ratios were significantly different in both the precancerous group (endometrium hyperplasia diagnosed) and the cancerous group. When the precancerous and cancerous groups were compared, it was found that adiponectin levels were significantly lower and leptin levels were significantly higher in the cancerous group and that resistin levels did not statistically change in the cancerous group.

Conclusion: In conclusion, adiponectin and leptin levels and adiponectin / leptin ratios seem to be promising in terms of endometrial cancer follow-up in patients with endometrial precancerous lesions.

Keywords: Endometrium cancer; Obesity; Leptin; Resistin; Adiponectin

Dr. Turkhan BARATZADA. Ph.D Thesis
Ondokuz Mayıs University - Samsun, February-2018

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPK - Adenozin Monofosfat İle Aktive Olan Protein Kinaz

BOS - Beyin Omurilik Sıvısı

BT - Bilgisayar Tomografi

CRH - Corticotropin-releasing hormone

DSÖ - Dünya Sağlık Örgütü

ER-östrojen reseptörü

GBP28 - Jelatin-Bağlayıcı Protein-28

GPER1 - G Proteinine Bağlı Östrojen Reseptörü 1

GPER1- G proteinine bağlı östrojen reseptörü 1

HMW - Yüksek Molekül Ağırlıklı

IFN- γ - Interferon gamma

IGF - İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IGF1R- insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü

IL-6 -İnterlökin 6

IR- insülin reseptörü;

IRS- insülin reseptörü substratı;

JAK / STAT - Janus kinaz / transkripsiyon sinyal transdüserleri ve aktivatörleri

JNK - Jun N-Terminal Kinases

K - Potasyum

LMW - Düşük Molekül Ağırlıklı

MRG - Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSH- Melanocyte-stimulating hormone

mTOR - memelilerin rapamisin hedefi

NK - Natural killer

NO - Nitrik Oksit

NPY - Nöropeptid Y

OKS – Oral kontraseptifler

RELM - Resistin like moluceles

RİA - Rahim İçi Araçlar

S1P - sfingozin 1 fosfat

SEER - Surveillance Epidemiology And End Results

SHBG - Sex Hormone-Binding Globulin

SOCS - Suppressor Of Cytokine Signaling

Th2 - T-Helper

TNF- tümör nekroz faktörü

TZD - Thiazolidinedionların

VKİ - vücut kitle indeksi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
İÇİNDEKİLER	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Endometrial hiperplazi	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Sınıflandırma	2
2.1.3. Endometrial hiperplazi için risk faktörleri	3
2.1.4. Eşzamanlı karsinom	4
2.1.5. Sonraki karsinoma	5
2.2. Endometrium kanseri	9
2.2.1 Yaş.....	9
2.2.2. Parite.....	9
2.2.3. Östrojen salgılayan tümörler	10
2.2.4. Erken Menarş-Geç Menapoz.....	10
2.2.5. Diyet	10
2.2.6. Diyabetes Mellitus.....	10
2.2.7. Aile Öyküsü.....	10
2.2.8. Sigara.....	10
2.2.9. Oral Kontraseptifler.....	10
2.2.10. Tamoksifen	11
2.2.11. Östrojen Tedavisi.....	11
2.2.12. Polikistik over sendromu	11
2.2.13. Herediter Non-Poliposis Kolorektal Karsinom	11
2.2.14. Obezite.....	11
2.2.15. Obezitede endometrium kanserin patofizyolojisi	12
2.2.16.Endometrium kanserinden korunma yolları	15

2.2.17. Obezitenin Cerrahi Yönetim Üzerine etkileri.....	17
2.2.18. Premenopozal Endometriyal Kanseri Hastalar.....	18
2.3. Obezite	20
2.3.1. Tanım.....	20
2.3.2. Obezitenin ölçümü.....	21
2.3.2. Vücut Kitle İndeksi.....	22
2.3.4. Vücut yağ oranı	23
2.3.5. Bel/kalça oranı.....	24
2.3.6. Cilt kalınlığı.....	24
2.3.7.Biyoelektrik İmpedans.....	24
2.3.8. K izotopu	24
2.3.9. Hidrosantimetre	25
2.3.10. Dual Energy X-Ray Absorbsiometry(DEXA).....	25
2.3.11. BT ve MRI.....	25
2.3.12. Obezitenin epidemiyolojisi.....	25
2.3.13. Obezitenin etyolojisi.....	26
2.3.14. Obezitenin Tedavisi.....	28
2.4. Adipositokinler	31
2.5. Leptin.....	32
2.5.1 Leptinin Sentez ve Salgılanması	33
2.5.2 Leptinin Etki Mekanizması	33
2.5.3. Leptinin Reseptörü	35
2.5.4 Leptin kanser	37
2.5.5. Leptin ve Obezite	37
2.5.6. Leptin ve İmmün Sistem	38
2.6. Rezistin	39
2.6.1.Keşfi Ve Keşif Öyküsü.....	39
2.6.2.Rezistin ve kanser.....	43
2.7. Adiponektin.....	45
2.7.1. Keşfi Ve Keşif Öyküsü.....	45
2.7.2. Adiponektin yapısı	46
2.7.3.Adiponektin reseptörleri.....	48

2.7.4. Adiponektin sinyal yolları	51
2.7.5 Adiponektin fizyolojik fonksiyonları	54
2.7.6. Dolaşımdaki adiponektin ve belirleyicileri	56
2.7.7. Hastalık durumlarıyla ilişkili adiponektin seviyeleri	59
2.7.8. Adiponektin ve endometriyal kanser.....	60
2.7.9. Adiponektin ve Karsinogenez Mekanizmaları	61
2.7.10. Antienflamatuar Etkiler	66
2.7.11. Anjiyogenez.....	68
3. MATERYAL VE METOT.....	73
3.1. Numune toplanması.....	73
3.2. Adiponektin ölçümü	73
3.3. Rezistin ölçümü	74
3.4. Leptin ölçümü	75
3.5. İstatistiksel değerlendirme	78
4. BULGULAR.....	79
5. TARTIŞMA.....	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	98
KAYNAKLAR	100
ÖZGEÇMİŞ.....	142

1. GİRİŞ

Endometrium kanseri kadınlarda akciğer, meme ve kolorektal kanserden sonra dördüncü sıklıkta, kadın genital sisteminin ise en sık görülen kanseridir. Obesite ve aşırı kilolu olmak endometrium kanserinde bilinen en önemli risk faktörlerindedir. Kadınların tüm hayatları boyunca % 2,6'sının bu kansere yakalanacağı öngörülmektedir. Çalışmalar kilo artışı ile endometriyum kanseri arasında lineer bir ilişkinin olduğu ve kanserden ölümden aşırı kilonun önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir.

Endometrial kanser riski, adipoz dokudaki aromataz aktivitesinin tetiklediği östrojen üretimindeki artış ile ilişkilidir. Obezitenin özellikle postmenopozal dönemde sebep olduğu yüksek östrojen, progesteron ile karşılanamadığından rahim içi kanser riskini artırmaktadır. Bunun dışında obezite nedeni gelişen hiperinsülinemi, steroid hormonların biyoyararlanımını arttırarak lokal inflamasyon yapıcı etkiyi yükselterek kanser oluşumunu arttırdığı ileri sürülmektedir. Malignite etkisi dışında aşırı kilonun, kanser tedavisinde ve tedavi sonrasında kötü prognostik sonuçlara neden olduğu da bilinmektedir.

Yağ dokusu pek çok biyoaktif madde salgılayarak adeta bir endokrin organ fonksiyonu yapmaktadır. Beyaz yağ dokusundan salgılanan aktif medyatörlere adipokinler adı verilmektedir. Yağ dokusundan salgılanan adipokinleri sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve proinflamatuvar adipokinler olarak sınıflandırmak mümkündür. Bunlar beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. Fizyolojik fonksiyonları dışında bazı adipokinler tümör gelişimini önlemekte veya katkıda bulunmaktadır. Bu peptidlerden bazıları TNF-alfa, IL-6, resistin, leptin, adiponektin, vaspin, visfatin ve omentindir. Günümüzde bilim adamları bu moleküllerle giderek artan bir oranda ilgilenmektedirler.

Çalışmamızda amacımız endometrial prekanseröz lezyonlara sahip hastaların endometrial maligniteye gidişte adiponektin, leptin ve rezistinin seviyelerinin risk artışıyla paralel olarak artıp artmadığı, erken tanı ve takipte herhangi bir rollerinin olup olmadığı ve bu konuda elde edilecek veriler prekanseröz lezyona sahip hastaların malignite gelişimi öncesinde takipleri açısından adipokin düzeylerinin kullanıp kullanılmayacağı konusuna ışık tutacağı düşünülmektedir.

2. Genel bilgiler

2.1.Endometrium hiperplazi

2.1.1. Tanım

Endometrial karsinom, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık rastlanan jinekolojik kanserdir (Jemal ve ark.,2008). Endometrial neoplazinin başlıca semptomu anormal uterin kanamadır (Montgomery ve ark., 2004). Anormal uterin kanaması olan postmenopozal kadınlarda yapılan endometrial biyopsiler % 15'e varan oranda karsinomu ortaya çıkarmaktadır (Montgomery ve ark., 2004;Espindola ve ark., 2007). Biyopsilerin % 70'i polipler, atrofi, hormonal etkiler veya ayırdedilebilir bir organik lezyon olmadan doku parçalanması gibi iyi huylu bulguları göstermektedir (Montgomery ve ark., 2004;Espindola ve ark., 2007).

Endometrial hiperplazi tanısı ile ortaya çıkan en acil problem, karsinom riskini artırmasıdır. Endometrial hiperplazinin geniş patolojik tanısı bir dizi organizasyonu kapsar. Bir ucunda, hafif östrojenik uyarıya ya da anovülasyona yanıt olarak karakterize edilen, biraz kalabalık ve genişleyen endometrial bezlerin bulunduğu, aşırı derecede geri dönüşümlü hafif çoğalmalar bulunur. Diğer ucunda neredeyse sırt sırta bezleri ve belirgin derecede anormal çekirdekler içeren hemen endometrial karsinom öncüllerinden şüphelenir. Bu lezyonlar ayırt edilemez ve genellikle iyi diferansiye endometrioid karsinomaya bitişik olarak bulunur (Silverberg ve ark., 1994). Geçişin sürekli olduğu düşünülmektedir; bir özellik kümesi, düşük riskli endometrial hiperplaziyi yüksek riskli endometrial hiperplazi den ayırt edemez. Bununla birlikte, patoloğlar tarafından kullanılan mevcut sınıflandırma sistemleri endometrial hiperplazi spektrumundaki şiddette farklılıkları yakalamaya çalışmaktadır.

2.1.2. Sınıflandırma

Günümüzde en çok kullanılan 4-seviyeli Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sistemi iki kritere dayanmaktadır: glandüler kalabalık ve nükleer görünüm (Scully ve ark., 1994). Basit hiperplazi diffüz ve değişken büyüklükte bezlere, normal bezlerin stromaya oranıdır. Kompleks hiperplazi, mimari olarak düzensiz bezlerden ve artmış bez-stroma oranından oluşur. Kromatin ile nükleer atipi-eşit şekilde dağılmış veya tıkanmış nükleer büyüme mevcut olduğunda, bunlar basit atipik hiperplaziye dönüşür ve

ikincisi karmaşık atipik hiperplazi haline gelir. Basit atipik hiperplazi tanısı o kadar seyrek ki atipik hiperplazi atipik ile herhangi bir hiperplaziye belirtmek için sıklıkla kullanılır; basit atipik hiperplazi öncelikle kompleks atipik hiperplaziden oluşur.

Ne yazık ki, iki faktör endometrial hiperplazinin sınıflandırılmasını optimal kılmamaktadır (Scully ve ark., 1994). İlk olarak, endometrial biyopsi veya kürtaj, endometriyumun yalnızca bir kısmını örnekler. Örnekleme hatası, özellikle endometrial hiperplazi lezyonları küçük veya dağınık olduğunda, gerçek endometrial hiperplazi türünün yanlış sınıflandırılmasına neden olabilir. İkincisi, subjektif DSÖ sınıflamaları, patologların öznel olarak iki kriterin ağırlığını koymasını gerektirir (Zaino ve ark., 2000). Bu, bu kriterlere (özellikle atipi) farklı eşikler taşıyan farklı patologların aynı lezyonu oldukça farklı yorumlayabileceği anlamına gelir.

2.1.3. Endometrial hiperplazi için risk faktörleri

Endometrial karsinom için iyi bilinen risk faktörleri (Amant ve ark., 2005), ilerlemiş risk faktörlerinin düşük olduğu kompleks hiperplazi veya basit hiperplaziye kıyasla öncü lezyon sayılan öngörülen atipik hiperplazi ile daha fazla ilişkili olması beklenebilir. Endometrial hiperplazi için risk faktörleri ile ilgili veriler kısmen sınırlıdır, zira halen yayınlanan çalışmalar endometrial hiperplazi (Kreiger ve ark., 1986; Baanders-van ve ark., 1996), endometrial hiperplazi artı karsinom (Farquhar ve ark., 1999; Weber ve ark., 1999) veya endometrial hiperplazi 'nin belirli alt tipleri dahil olmak üzere farklı vaka tanımlamaları kullanmış gibi gözükmektedir (Ricci ve ark., 2008; Gredmark ve ark., 1999; Epplein ve ark., 2008). Yayınlanmış çalışmalar, yüksek vücut kitle indeksi (Baanders-van ve ark., 1996; Kreiger ve ark., 1986; Farquhar ve ark., 1999; Weber ve ark., 1999; Epplein ve ark., 2008; Ricci ve ark., 2008; Gredmark ve ark., 1999), menopozal hormon tedavisi (Baanders-van ve ark., 1996; Kreiger ve ark., 1986; Ricci ve ark., 2008), diyabet (Weber ve ark., 1999), aile öyküsü olan kolorektal veya endometrial kanser (Farquhar ve ark., 1999), parite (Kreiger ve ark., 1986; Farquhar ve ark., 1999; Weber ve ark., 1999; Ricci ve ark., 2008; Gredmark ve ark., 1999) ve sigara içmeyi araştırdı (Epplein ve ark., 2008). Genel veriler, endometrial karsinom verileri ile tutarsızdır ve atipik hiperplazi hastalarını risk faktörü profillerine dayalı olarak tanımlamak için kullanılabilecek hiçbir şey henüz ortaya çıkmamıştır.

2.1.4. Eşzamanlı karsinom

Atipik hiperplazi, belirli bir yanlış sınıflandırma ikilemi sunmaktadır. Histerektomi haftalar veya aylar sonra uygulandığında, endometrial biyopsi ile atipik hiperplazi tanısı alan kadınların yarısının endometrium karsinoması olduğu gösterilmiştir (Shutter ve Wright, 2005; Trimble ve ark., 2006; Pennant ve ark., 2008). Atipik endometrial hiperplazi hormon tedavisi için yapılan yakın tarihli bir Jinekolojik Onkoloji Grubu klinik çalışması, endometrial biyopsi örnekleri hastanede atipik hiperplazi olarak teşhis edilen ve daha sonra tedavi edilen 289 kadından biyopsi ve histerektomi örneklerini gözden geçirmek ve sınıflandırmak için üç deneyimli jinekolojik patologdan oluşan bir heyete başvurmuştur (Trimble ve ark., 2006). Heyet 115 biyopside (% 40) için atipik hiperplazi tanısı koymayı kabul etti, ancak 115 hastanın 45'inde (% 39) histerektomide karsinom olduğu gösterildi. 74 biyopside (% 26) "atipik hiperplazi'den düşük" (basit hiperplazi, kompleks hiperplazi veya diğer iyi huylu bulguları içerebilir) tanısı konuldu ancak histerektomi, 74 hastanın 14'ünde (% 19) karsinom ortaya koydu. Heyet, 84 biyopsi (% 29) için tanıyı atipik hiperplaziden karsinomaya yükseltti ancak bu 84'ün yalnızca 54'ünde (% 64) histerektomide karsinom mevcuttu. Çalışma panelinin konsensüs tanısına ulaşamadığı 16 biyopsiden 10 tanesinde karsinom vardı. Özetle, histerektomi, orijinal olarak atipik hiperplazi olarak teşhis edilen 289 endometrial biyopsinin 123'ünde (% 43) karsinom ortaya koymuştur ancak orijinal ne de çalışma paneli tanısı mükemmelliğe yakın değildi.

Atipik olmayan endometrial hiperplazi tanısı alan kadınlar arasında eşzamanlı karsinom prevalansı iyi belgelenmemiştir. Atipik hiperplazi için olduğundan daha düşük olduğunu varsayılmaktadır, ancak bunu doğrudan doğrulamak için kullanılan veriler seyreklerdir. Teorik olarak, basit hiperplazi ve kompleks hiperplazili kadınlar arasında kanseri belirlemek için histerektomi kullanılan bir çalışma bu verileri sağlayabilir. Böyle bir çalışma muhtemelen gerçekleşmemektedir, çünkü basit hiperplazi ve kompleks hiperplazili çoğu kadın histerektomiden ziyade tipik olarak hormonal tedavi almaktadır (Randall ve Kurman, 1997; Marsden ve Hacker, 2001; Montz ve ark., 2002; Sorosky 2008).

Standardize edilmiş tedavi kılavuzları mevcut değildir (Randall ve Kurman, 1997; Lowe ve ark., 2003; Sorosky 2008), ancak bir yakın geçmişte bildirilen makalede

atipik hiperplazi 80% olan kadınların çoğunluğu undergo histerektomidir (Pennant ve ark.,2008).

Jinekolojik Onkoloji Grubu çalışmasında, biyopsileri bazılarında atipik hiperplazi , diğerleri tarafından karsinom olarak sınıflandırılan hastaların üçte birinde histerektomi ile rahim tam muayene edilmesine izin verildiğinde karsinom olmadığı gösterildi. Teorik olarak, biyolojik belirteçler, endometrial hiperplazi türleri arasında ya da sadece atipik hiperplazi ve atipik hiperplazi ile karsinom ile birlikte var olan atipik hiperplazi arasında ayırım yapmakta yardımcı olabilir, ancak bu alanda yalnızca birkaç ipucu ortaya çıkmıştır (Allison ve ark., 2008).

2.1.5. Sonraki karsinoma

Histerektomi yoluyla tedavi edilmeyen atipik hiperplazi lezyonları için sorun, karsinomaya ilerleme riskidir. Yakın zamana kadar, az sayıda araştırma doğrudan bu ilerleme risklerini tahmin etmeye çalışmıştır. Yapılan retrospektif çalışmalar, izlem süresini veya diğer klinik risk faktörlerini karıştıran istatistiksel yöntemlerden yoksundur (Ortner ve ark., 1981; Colgan ve ark., 1983; Pettersson ve ark., 1985; Kurman ve ark., 1985;). Farklı sınıflandırma sistemlerini kullanarak tanımlanan çeşitli lezyonların, hem mutlak riskleri hem de göreceli riskleri (örneğin normal endometrial patoloji ile karşılaştırıldığında) uygun şekilde tanımlanmıştır.

1979'da bir kurumda kaydedilen gözlem, önce endometrial hiperplazili kanser olmuş kadınlar ve sadece endometrial hiperplazi kadınlar, daha sonra ise sonradan kanser gelişen kadınlar üzerine odaklanmıştır. Endometrial kanserli 235 hastanın üçte üçünde tanıdan 1 ila 10 yıl önce belirgin endometrial hiperplazi lezyonları tespit edilmiştir. Endometrial hiperplazi tanısı konduktan sonra en az 2 yıl hiç tedavi almayan 216 hasta arasından, endometrial hiperplazili kadınların %40'ında ve in situ karsinoma olarak etiketlenmiş olan kadınların %59'unda 18 yıllık bir süre içinde endometrial kanser görülmüştür. Yapılan çalışma, patolojiyi merkezi olarak gözden geçirmemiş ayrıca başka risk faktörü verilerini de içermemektedir. Ayrıca verilerin mutlak risklere ilişkilendirilmesini engelleyen endometrium kanseri teşhisinin zamansal bileşenini içermektedir.

Diğer iki çalışmada, endometrial örneklem uygulanan kohort kadınlarda ve iç içe geçmiş vaka kontrol çalışmalarında kanser ilerlemesinin öngörülmesi için risk modelleri araştırılmıştır (Weber ve ark., 1999). Ancak her iki çalışmada da vaka grubunda kanserli kadınlar, kompleks atipik endometrial hiperplazili kadınlar ve kompleks endometrial hiperplazili kadınlar bulunmaktadır. Düşük tepki oranları, eksik veriler ve tanısız yanlış sınıflandırmaya karşı standartlaştırılmış bir histopatolojik inceleme bulunmaması, bu modellerin geçerliliğini ve genelleştirilebilirliğini sınırlandırmaktadır.

Kurman ve ark. (1985), endometrial hiperplaziden karsinomaya ilerleme risklerinin tahmini belirgin bir şekilde belirtilmektedir. Çalışma, 1940-1970 yılları arasında endometrial hiperplazi tanısı alan ve en az 1 yıl histerektomi uygulanmayan 170 kadını kapsamaktadır. İzlem yöntemleri farklı olmakla birlikte ortalama 13 yıl sürmüş ve mevcut küretaj veya histerektomi örneklerinin gözden geçirilmesi dahil edilmiştir. Basit hiperplazili 93 hasta ve kompleks hiperplazili 29 hasta arasından 1'er tanesinde (sırasıyla %1 ve %3) karsinomaya ilerleme görülmüştür. Basit atipik hiperplazi (N = 13) veya kompleks atipik hiperplazi (N = 35) olan 48 hastanın, 11'inde (% 23) karsinomaya ilerleme görülmüştür. Çalışmanın eşzamanlı karsinomu progresyondan karsinomaya kadar ayırmaya yönelik 1 yıllık aralığın kullanımı da dahil olmak üzere birçok tutarlı noktası olmakla birlikte, progresyon riskinin tahminleri belirsiz bir geçerliliğe sahiptir. Çalışma sadece toplam 13 kanser hastasına dayanıyorlardı ve karşılaştırma veya kontrol grubu bulunmamaktadır. Ayrıca zamana bağlı riskler ve gerçek risklerde analiz edilmemiştir. Bununla birlikte, histerektomi uygulanmayan kompleks atipik hiperplazili hastaların üçte birinin nihayetinde karsinomaya ilerleyeceği görüşünü şekillendirmeye yardımcı olmuştur.

Son zamanlarda endometrial hiperplazi progresyonunun iç içe geçmiş bir vaka-kontrolü çalışmasında bu soruna değinilmiştir (Lacey ve ark., 2008). Önceden oluşturulmuş büyük bir sağlık veri bankasındaki veriler kullanılarak, endometrial hiperplazi ile doğumdan en az 1 yıl sonra karsinomaya yakalanan (1970-2003) 229 hasta teşhis edilmiştir. Daha önceki birçok araştırmadan farklı olarak, en azından olgular süresince takip edilen ancak karsinom gelişmeyen endometrial hiperplazili 413 kadından oluşan bir kontrol grubu da çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrolleri seçmek

için, riske odaklı bir yaklaşım kullanıldı. Her vaka, veri bankasındaki aynı yaşta ve tarihte endometrial hiperplazi tanısı konan ve en azından çalışma için belirlenen süreye kadar risk altında kalan (yani histerektomi veya rahim kanseri tanısı olmayan) diğer tüm kadınlarla karşılaştırılmıştır (Kapsamlı bir şekilde kontrol edilen veriler, bu kadınlarına histerektomi yapılmadığını ve uterus kanseri teşhisi konmadığını doğrulamaktadır). Risk setleri, ihtiyaç duyulandan çok daha fazla kontrol içerdiğinden, karşı eşleştirme olarak adlandırılan, vaka başına 3 kontrol seçilen bir teknik kullanıldı. Karşı eşleştirme, orijinal teşhislere sahip kontrolleri anlamına gelmektedir: örneğin vakanın orijinal teşhisi kompleks hiperplazi ise, basit hiperplazi veya atipik hiperplaziye sahip olan kontroller seçilmiştir. Kontrollerin rasgele seçilmesi, esas olarak atipik olmayan endometrial hiperplazisi olan ve temel ilerleme riski temelde atipik hiperplaziye sahip kadınların büyük bir yüzdesini içeren vaka grubundan düşük olan kadınları içeren bir kontrol grubu oluşturmuştur.

İncelenmek üzere orijinal kesitlerin ve doku bloklarının mevcut olduğu geniş bir patoloji doku arşivi bulunmaktadır. Tüm olguların kesitlerini bağımsız olarak gözden geçirmek için üç deneyimli patolojla beraber bir panel hazırlandı ve endometriyum biyopsileri ve vakaların histerektomi prosedürlerini kontrol edildi. Heyyet 229 vakanın 138'inde (% 60) ve 413'ün 241'inde (% 58) benign endometrial hiperplazi veya proliferatif endometriyum bozukluğu (DPEM, eşsiz endometrial hiperplazi olarak düşünülmüştür) olduğu sonucuna varıldı. Endometrial hiperplazi türleri ile progresyon riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için progresyon için göreceli riskler (RR) hesaplandı. DPEM'li kadınlarla karşılaştırıldığında, basit hiperplazi'ye (RR = 2.0,% 95 GA, 0.9-4.5) sahip kadınların daha sonra karsinom tanısı alma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı değilken, kompleks hiperplazili (RR = 2.8,% 95 GA, 1.0-7.9) kadınlarda karsinom gelişme ihtimali biraz daha yüksek bulunmuştur. Atipik hiperplazili kadınların aksine DPEM'li kadınlarda endometrial karsinom teşhisi alma olasılığı 14 kat daha muhtemel (RR = 14.2,% 95 CI, 5.3-38.0) bulunmuştur (Lacey ve ark., 2008). Bu relatif riskleri ve risk altındaki kadınların toplam sayısını ayrıntılandırılan, riski belirlenmiş verilerin kullanılarak, ayrı zaman aralıklarında mutlak ilerleme riski hesaplandı. Endometrial hiperplazi tanısı konduktan sonraki 20 yıl içinde, atipik olmayan endometrial hiperplazili kadınların %5'inden daha azı karsinomaya

ilerlemekle birlikte, atipik hiperplazili kadınların neredeyse %30'unda endometrial karsinom teşhisi konmuştur.

Endometrial hiperplaziye ilişkin önceki literatürün birçoğu vaka serileri ve klinik araştırmalardan oluşmaktadır. Bu tür çalışmalar, özellikle önyargılı hasta seçimine, rasgele olmayan kayıplara veya eksik verilere karşı savunmasızdır ve bu da göreceli risk tahminlerinin geçerliliğini sınırlamaktadır (ör., oran, insidans veya olasılık oranları). Bununla birlikte, endometrial hiperplazi progresyonunu topluma dayalı epidemiyolojik çalışmamızdan elde edilen verileri kullanarak, endometrial hiperplazili kadın gruplar arasında beklenen klinik sonuçları doğrudan tahmin etmeye başlayabiliriz (Lacey ve ark., 2008).

Lacey ve ark. (2008), toplum temelli endometrial hiperplazi tanılarının yarısı basit hiperplazi, neredeyse üçte biri kompleks hiperplaziyken yaklaşık %20'sini atipik hiperplazidir. Pennant ve ark. (Pennant ve ark., 2008) atipik hiperplazi 'li kadınların %75-80'inin histerektomi yapıldığını ve eş zamanlı veya gelecekteki karsinom riski altındaki atipik hiperplazi 'li kadınlarınsa % 20-25'inde oranlarında kaldığını bildirmektedir. Geriye kalan % 20-25'lik hastanın üçte ikisinin eşzamanlı karsinom olması durumunda, atipik hiperplazi hastalarının histerektomi uygulanmayan ve karsinom riski devam eden kadınlarda oran yaklaşık %15'de kalır (Lacey ve ark., 2008). Lacey ve ark., (2008). çalışmalarında hemen hemen tüm kadınlarında hormonal tedavi ve takip endometrial örnekleme yapılan verilere göre, kalan grubun %30'unun (% 5) ilerdeki 20 yıl içinde karsinom gelişeceği düşünülmektedir. Atipik hiperplazi ile hormon tedavisine tam yanıt veren ve lezyon regresyonu görülen, karsinomun ortaya çıkmadığı tüm kadınların oranı %10'dur. Buna karşılık, basit hiperplazi veya kompleks hiperplazi 'li çok daha az sayıda kadın başlangıçta histerektomi tanısı alabilmekte, ilk endometrial hiperplazi teşhisinde eşzamanlı karsinomaya ya da daha sonra gelişen karsinom görülebilmektedir (Lacey ve ark., 2008). Endometrial hiperplazili birçok kadının basit hiperplazi veya kompleks hiperplaziye sahip olmasına rağmen, endometrial hiperplazi tanısı alan kadınlar arasında gelişen kanserlerin çoğu atipik hiperplazili kadın alt grubu arasında görülmektedir (Lacey ve ark., 2008).

2.2. Endometrium kanseri

Endometriyal kanser, dünyadaki kadınlarda yedinci en sık görülen kanserdir ve gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan jinekolojik malignitedir (Bjorge ve ark., 2007). İnsidansı son on yılda artmaktadır (Rinakli ve ark., 2009). Uterus kanserinin ana etiyolojisi iyi bilinmemektedir (Conroy ve ark., 2009). Rahim kanseri için bildirilen bazı risk faktörleri yaş, üreme tarihi, diyabet, erken menarş, geç menopoz ve progesteron içermeyen östrojen hormonu kullanımınıdır (Dal Maso ve ark., 2011). Fazla kilolu ve obezite prevalansı, dünyanın birçok yerinde giderek artmaktadır ve genellikle kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (Leitzmann ve ark., 2009). Vücut kitle indeksi (VKİ) ile göğüs, yumurtalık ve rahim ağzı kanseri arasındaki ilişki çoktan ele alınmıştır (Cheraghi ve ark., 2012). Bazı çalışmalar VKİ ve endometriyal kanser arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirirken (Lindeman ve ark., 2008) diğerleri endometriyal kanseri doğrulamamıştır (Lacey ve Ark., 2008). 2011'e kadar yayımlanmış bildirileri içeren güncel bir meta-analizden elde edilen bulgular VKİ ve endometriyal kanser arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır (Zang ve ark., 2014). Güncel meta-analiz, mevcut kanıtlara dayalı olarak VKİ ve endometriyal kanser arasındaki korelasyonu ayrı ayrı ele alan hem Kohort hem de vaka-kontrol çalışmalarının sonuçlarını değerlendirmek için yürütülmüştür.

Endometriyal kanser, yaş, VKİ, ırk, ailesel öykü ve polikistik over, diyet, fiziksel aktivite, sigara, parite, emzirme, doğum hızı, hormon replasman tedavisi, hipertansiyon, diyabet, histoloji, sosyoloji gibi egemen özelliklerle ilişkilidir.

2.2.1. Yaş

Endometrium kanseri ortalama görülme yaşı 61'dir. 40 yaş altında % 5 olguda görülmekle birlikte genellikle 40 yaşın üzerinde görülmektedir. İnsidans artışı 45 yaşından sonra başlar, maksimum düzeye 60 yaşa doğru ulaşır ve sonra hafifçe düşer (Emons ve ark., 2015).

2.2.2. Parite

Endometrium kanser riskini nulligravida ve nulliparite de arttırmaktadır (Suh-Burgmann ve ark., 2009; Antonsen ve ark., 2012), olgularının %21-34'u nullipardır (Van den Bosch ve ark., 2015). Yüksek parite sayısı endometrium kanserinden ölümü azaltmaktadır (Zucker ve ark., 1985). Endometrium kanseri riskini miada ulaşsın veya

ulaşmasının gebelik sayı azaltmakta (Siebers ve ark.,2006), term gebelik sayısı arttıkça ise riskinin anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir (Dijkhuizen ve ark.,2000).

2.2.3. Östrojen salgılayan tümörler

Overin östrojen salgılayan teka hücreli ve granüloza tümörlerinin kanser için risk faktörü olduğu kesindir (Timmermans ve ark.,2010).

2.2.4. Erken Menarş-Geç Menapoz

Teorik olarak erken menopoza giriş Endometrium kanseri riskinin azaltır (Sherman ve Devesa, 2003). Uzamış östrojen uyarımından dolayı erken menarş ve geç menopoz endometrium kanser riskini artırır (Sherman ve ark., 1992).

2.2.5. Diyet

Endometrium kanser ile proteinli diyet ve yüksek yağlı arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bu diyetle beslenen Kuzey Avrupa ülkelerinde kanser riski artarken, protein ve yağdan fakir beslenen Japonya’da risk daha azdır (Emons ve ark., 2015).

2.2.6. Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus endometrium karsinom riskini 2-2.8 kat arttırmaktadır. Noto H yaptığı çalışmada 3.43 kat, Friberg E yayımladığı metaanalizde 2,10 kat arttırdığını bulmuşlardır (Weinberg ve ark.,2013). Nicholas Z 490 hastadan %26’sında DM olduğunu belirtmiştir (Weinberg ve ark.,2013).

2.2.7. Aile Öyküsü

Endometrium kanseri için birinci derece akrabalarda olması riski artırır(Antonsen ve ark.,2012).

2.2.8. Sigara

Sigaradaki nikotin östrojenin metabolizmasını hepatik up-take’ini artırarak kandaki düzeyinin düşürür. Obez kadınlarda bu etkisi daha belirgindir. Sigara erken menapoza neden olarak da riski azaltmaktadır(Suh-Burgmann ve ark.,2009).

2.2.9. Oral Kontraseptifler

Oral Kontraseptifler uzun süre kullanılması endometrium kanseri koruyucu etki göstermektedir. Bu ilaçların 1 yıl kullanımı ile risk % 30-50 oranında azalır. OKS kesilmesinden sonra koruyucu etki yaklaşık 10-20 yıl daha devam etmektedir (Practice bulletin no. 128, 2012).

2.2.10. Tamoksifen

Hastanın menapozda olup olmamasına bağlı olarak endometrium üzerindeki etkisi değişmektedir (Van den Bosch ve ark., 2015). Premenapozal hastalarda ise bu konuda yeterli kanıt bulunmazken, post-menapozal kadınlarda endometrium kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (Zucker ve ark., 1985).

2.2.11. Östrojen Tedavisi

Östrojen endometriyum hücrelerindeki mitotik aktiviteyi hızlandırarak karsinojenik etki yapar. DNA'nın östrojenik impulsla replikasyonu kendi içinde mutasyon potansiyeli taşımaktadır (Binder ve ark., 2014). Endometrium kanseri riskini progesterin içermeyen menapozal östrojen tedavisi 4-8 kat arttırmaktadır (Kyrgiou ve ark., 2013). Yapılan vaka-kontrollü çalışmalarda eksojen östrojen alımı endometrium kanseri riskini 2-10 kat arttırdığı belirtilmiştir (Shiozaki ve ark., 2014).

2.2.12. Polikistik over sendromu

Obesite ve kronik anovulasyon nedeniyle endometrium kanseri riskini arttırmaktadır (Antonsen ve ark., 2012).

2.2.13. Hereditör Non-Poliposis Kolorektal Karsinom

DNA mis-match tamir genlerindeki bozukluktan kaynaklanan bu patolojide yaşam boyu endometrium kanseri riski %40-60 artmıştır (Dijkhuizen ve ark., 2000). İleri yaş, yüksek sosyo-ekonomik durum, yüksek eğitim seviyesi, beyaz ırk olma, menstrual düzensizlik, yağdan zengin diyet endometrium kanseri için diğer risk faktörleridir (Timmermans ve ark., 2010).

2.2.14 Obezite

Kadınlarda obezite, diğer kanser türlerinden çok endometrium kanseri gelişimiyle daha sık ilişkilidir (Reeves ve Ark., 2007). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki endometrium kanserli kadınların yaklaşık % 57'sinin aşırı kilolu ve obez olduğu düşünülmektedir (Calle ve Kaaks, 2004). Bu ilişki iyi kurulmuştur ve vücut kütle indeksi (VKİ) arttıkça endometriyum kanseri insidansı arttıkça doz-yanıt ilişkisini izlemektedir. Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü tarafından yapılan 26 araştırmanın bir meta-analizinde VKİ ünitesinin her bir artışı için endometriyal kanser gelişme riskinde % 50 artış olduğu bildirilmiştir (relatif risk (RR) % 1.50, % 95 GA, 1.42-1) (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research). Endometrioid endometrium kanseri ağırlıklı olarak obeziteye bağlı histolojik alt tiptir;

Bununla birlikte, daha agresif, non-endometrioid alt tiplerin (seröz, berrak hücreli ve karsinosarkom) insidansının yakın geçmişte VKİ arttıkça arttığı bulunmuştur(McCullough ve Ark.,2008).

Endometriyal kanser teşhisi konduktan sonra, obez olmak daha kötü sonuçlara işaret etmektedir. Normal VKİ'lı kadınlarla karşılaştırıldığında, 30-34.9 kg / m²VKİ olan obez kadınlarda endometrium kanserimortalitesi RR 2.53'tür ve VKİ 40 kg/m²'den daha büyük olan obez kadınlarda endometrium kanseri mortalitesi RR 6.25'dir (Calle ve Ark., 2003). Ayrıca, obezite tüm hastalıklara bağlı ölüm riskini artırmaktadır. Erken endometriyal kanserli kadınların retrospektif bir çalışmasında, morbid obez kadınların normal VKİ'lı kadınlara kıyasla daha yüksek mortalite oranları vardı ve bu ölümlerin% 67'si kanserli olmayan obezite ile ilişkili nedenlerin bir sonucuydu (Von Gruenigen ve Ark.,2006).

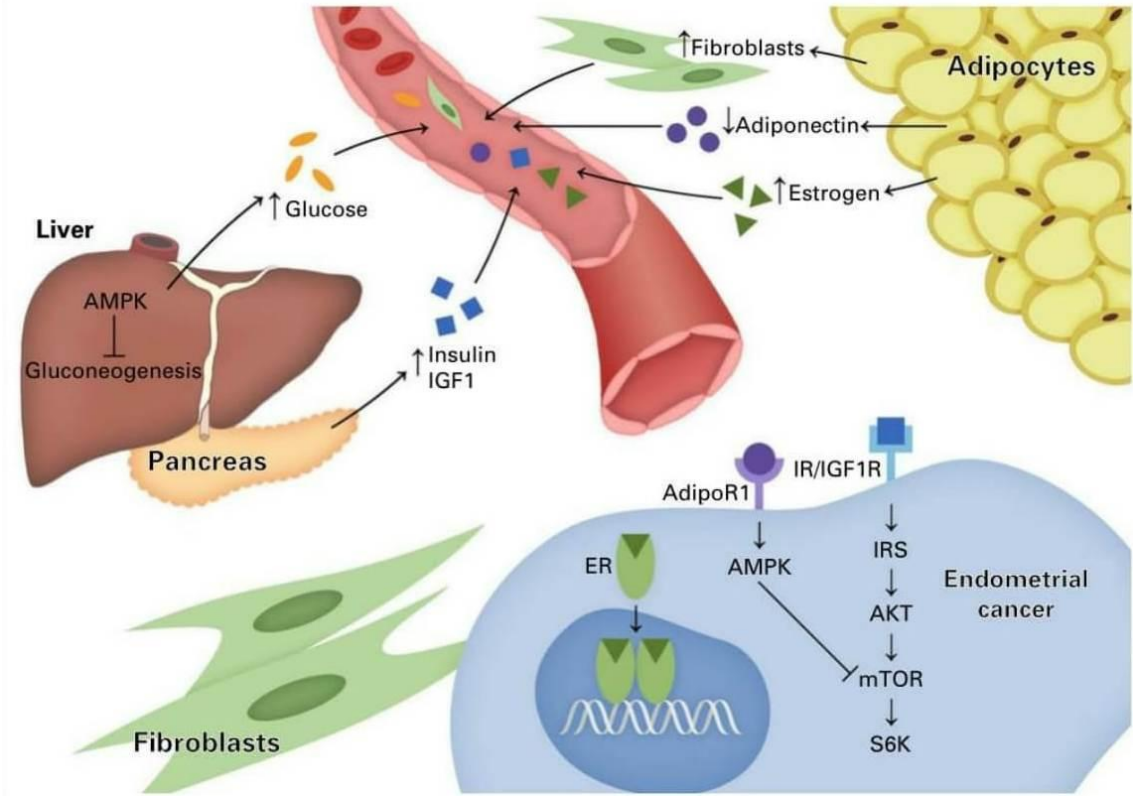
Kadınlardaki obezite oranları artmaya devam ederken, endometriyal kanser insidansının artması beklenmektedir (Flegal ve Ark., 2016). Çalışmalar 2030 yılındaendometriyal kanser görülme sıklığının 100.000 kadın başına 42.13 vakaya ulaşacağı öngörülüyor. Bu, 2010'daki insidansa göre %55 artış anlamına gelmektedir (Sheikh ve Ark.,2014).

Endometriyal kanseri ve obeziteyi birbirine bağlayan açık kanıtlara rağmen, bu ilişki konusunda sınırlı bir halk bilinci vardır, 1545 sağlıklı kadın üzerinde yapılan bir ankette, katılımcıların %58'i obezitenin endometrium kanseri gelişme riskini arttırdığının farkında değildi (Soliman ve Ark.,2008). Endometriyal kanserli 43 kadını içeren bir anket, kadınların %46.5 'inin obezitenin hastalıkları için bir risk faktörü olduğunun farkında olmadığını söyledi (Beavis ve Ark.,2015). Veriler onkologlar ve diğer sağlık hizmeti sunucularının endometriyal kanserli hastaları obezite konusunda danışmanlık yapmak konusunda genellikle isteksiz olduğunu gösterdi (Michaela ve Ark., 2016). Endometriyal kanserli 108 kadının ayrı bir anketinde, sadece %29'u sağlık uzmanları tarafından obezite ile gelişmekte olan endometriyal kanser arasındaki bağlantıyı bildirdikleri bildirildi. İlginçtir ki, onkologları tarafından obezite hakkında bilgi verilen kadınların tümü kilo vermeye çalıştı (Clark ve Ark.,2016).

2.2.15. Obezitede endometrium kanserin patofizyolojisi

Visseral yağ, adipositler ve preadipositlerden oluşan kompleks bir endokrin organın yanı sıra, sızma makrofajları, stromal, sinir ve kök hücrelerden oluşur (Şekil

1).Yağ dokusu endometrium üzerine lokalize ve sistemik etkiler yapan, endometriyum profilasyonunu arttıran ve tümörögenezi teşvik eden bir dizi adipokin salgırlar (Renehan ve ark.,2015;Allot ve Hursting,2015). Ayrıca, yağ dokusu mezenkimal kök hücrelerin bir kaynağıdır ve bu, tümör büyümesini ve ilerlemesini desteklemek için kullanılabilir (Klopp ve ark., 2012; Pope ve ark.,2016).



Şekil 1. Obezitenin endometrial proliferasyon ve tümörögenez üzerine etkileri. Obezite postmenopozal uterusda çeşitli mekanizmalarla endometriyal kanser riskinin artmasına katkıda bulunur. Yağlanmanın artması aromataz aktivitesini artırır ve bu da androjenlerin östrojenlere dönüşmesine ve doğrudan proliferatif genlerin endometriyal proliferasyonunu ve transkripsiyonunu arttırmaya yol açar. Visseral adipozite ile ilişkili kronik enflamasyon, proinflatuar adipokinlerin aracılık ettiği ve hiperinsülinemiye, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) artışlarına ve endometriyum proliferasyonunu hızlandıran hiperglisemiye yol açar. Anti-inflatuar sitokinlerin aynı anda azalması gözlemlenmiştir. İltihaplanma ve östrojen metabolitlerinde bir artış, DNA hasarına ve genetik istikrarsızlığa da katkıda bulunur. Son olarak, kök hücreler, yağ dokusunda, destekleyici bir tümör mikrobiyolojisine katkıda bulunmak üzere işe alınabilir. ER, östrojen reseptörü; IGF1R, insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü; IR, insülin reseptörü; IRS, insülin reseptörü substratı; mTOR, memelilerin rapamisin hedefi. (Michaela ve ark., 2016'dan alınmıştır).

Karşılaşlamayan Östrojen ve Arasındaki İlişki

Obezite ve endometriyal kanser premenopozal kadınlarda östrojenlerin yumurtalıklar tarafından siklik olarak ekspresyonu endometrial proliferasyonu yönlendirir (Mihm ve ark.,2011). Menopozdan sonra periferik dokular, özellikle yağ dokusu östrojen sentezinin ana alanı haline gelir (Davis ve ark.,2015). Androjenlerin östrojene dönüştürülmesinden sorumlu olan aromatazin başlıca kaynağı, yağ dokusunda bulunan adipositler, preadipositler ve mezenkimal kök hücrelerdir (Blakemore ve Naftolin, 2015; O'Connor ve ark., 2009). Aromataz seviyeleri ve aktivitesi, yaş ve yağ dokusu bağlı olarak artar (Bulun ve Simpson,1994) ve bu nedenle postmenopozal kadınlarda östrojenle indüklenen endometrial çoğalmaya katkıda bulunur (Blakemore ve Naftolin,2016; Vicennati ve ark.,2015). Dahası, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri artan adipozite ile azalır, bu şekilde de novo östrojen sentezi yokluğunda bile, biyoaktif östrojenin havuzunu arttırır (Simo ve ark.2015).

Östrojen reseptörü -a veya -b'ye bağlandıktan sonra, östrojen doğrudan IGF1R ve IGF1 dahil olmak üzere çeşitli proproliferatif genlerin transkripsiyonunu modüle eder (Deng ve ark.,2010; Thomas ve Gustafsson,2011) . G proteinine bağlı östrojen reseptörü 1 (GPER1), MAPK ve AKT sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla endometriyum proliferasyonunu uyarmak için ligand bağımlı non-genomik sinyalleme aracılığıyla eder.

Östrojen sadece bir mitojen olarak değil aynı zamanda mutajen olarak da etkindir. Östrojenin genotoksik metabolitleri DNA ile tepkimeye girerek depurinasyon yapar, bu da sonunda çift sarmal DNA kopmalarının birikimini üretir ve genetik istikrarsızlığa katkıda bulunur (Cavalieri ve Rogan, 2006; 2014; 2016). Her ne kadar meme kanseri patogenezinde östrojen metabolitlerinin rolü iyi tanımlanmış olsa da, endometriyum kanseri bağlamındaki rolü değildir. Endometriyal kanserlerden yaklaşık üçte biri, MLH1'in somatik metilasyonu ya da daha az sıklıkla Lynch sendromunun bir sonucu olarak, DNA uyumsuzluğunun onarımında kusurlar ortaya koymaktadır (Tafe ve ark.,2014). Bu nedenle, endometriyumun östrojen metabolitlerine lokal olarak maruz kalması, fonksiyonel DNA onarım sistemlerinin yokluğunda tümörigeneze katkıda bulunan genetik mutasyonlar üretme olasılığının daha yüksektir.

İnsülin ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 Hiperaktivitesi

Endometriumda Sinyalizasyon Tip 2 diyabet, her biri endometriyal kanser patogenezinde rol oynayan insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) ve hiperglisemi düzeyleri ile karakterizedir (McC Campbell ve ark.,2008; Nead ve ark.,2015). Normal premenopozal kadınlarda, menstruasyon döngüsü boyunca IGF1 ekspresyonunda ve sinyalizasyonda östrojenle indüklenen siklik değişiklikler endometrial proliferasyonu modüle eder (Mc Campbell ve ark. 2006a; 2008b). Endometriyal kanser ile hiperinsülinemi ve tip 2 diyabet arasında pozitif ilişki iyi belgelendirilmiştir (Mu ve Zhu,2012; Lees ve Leath,2015)

İltihap ve Adipokinlerin Rolü

Yağ dokusu, metabolizmayı düzenleyen ve visceral adipozite ile ilişkili kronik enflamatuvar durumu modüle eden adipokinler olarak bilinen salgılanan polipeptitlerin zengin bir kaynağıdır. Leptin, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü a gibi obezite ile ilişkili proinflamatuvar adipokinler, normal insülin sinyalini bastırır ve insülin direncine katkıda bulunurlar (Mu ve Zu, 2012; Kwon ve Pessin, 2013). Daha önce de tartışıldığı gibi endometriyal proliferasyonu da teşvik eder. Adipokinler aynı zamanda SHBG'nin ekspresyonunu düzenler ve böylece biyolojik olarak kullanılabilir östrojenin sistemik seviyelerini etkiler. Güçlü bir anti-inflamatuvar adipokin olan Adiponektin, SHBG sentezini indükler ve östrojen biyolojik olarak kullanılabilirliğini azaltır (Simo ve ark., 2015), obeziteye bağlı, proinflamatuvar sitokinler, örneğin tümör nekroz faktörü a, düşük plazma SHBG seviyeleri ile ilişkilidir ve artmış endometriyal kanser riskine katkıda bulunur(Simo ve ark.,2012). Dahası, adipokin aracılı kronik enflamasyon bağlamında, hücrel stres, artmış genetik istikrarsızlık ve DNA hasarı ile ilişkilidir. İnflamatuvar hücreler tarafından üretilen mitokondriyal reaktif oksijen türleri DNA iplikçik kırıkları üretebilir. Bu koşullar altında, DNA uyuşmazlığı onarım bozukluklarına sahip endometrium dokularının zararlı genetik mutasyonlar biriktirmesi endometrium hiperplazisi ve kansere yol açabilir.

2.2.16. Endometrium Kanserden Korunma Yolları

Obezite ile ilişkili endometrium kanserinde yer alan yolaklar hakkındaki bilgilerimize göre endometriyal kanseri önlemeye yönelik çok sayıda rasyonel girişim

bulunmaktadır. Bunlar, visceral adipoziteyi azaltacak potansiyel yaşam tarzı müdahaleleri ve cerrahi prosedürleri, ayrıca obezite ve insülin direnci ile ilişkili hormonal ve metabolik bozulmaları kesmeyi veya tersine çevirmeyi hedefleyen ilaçları içerir.

Potansiyel Yaşam Tarzı Müdahaleleri

Obezitenin genel prevalansını düşüren halk sağlığı müdahaleleri, nüfustaki endometriyum kanseri oranlarının düşürülmesi üzerinde en büyük etkiye sahip olabilir. Bununla birlikte, bireysel bazda, kilo kaybı için yaşam tarzı müdahaleleri teorik olarak bir kadının endometriyum kanseri geliştirme riskini azaltabilirse de, bunu destekleyen veriler hala eksiktir. Endometriyal kanser riskinde diyetin etkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bulgular en iyi şekilde karıştırılmıştır. İki büyük meta-analiz, yüksek glisemik yükü olan diyetlerin endometriyal kanser gelişme riskini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (Mulholland ve ark.,2008; Nagle ve ark.,2013) ve üç olgu kontrol çalışmasının gözden geçirilmesi, bir Akdeniz diyetinin endometriyal kanser riskinde azalmayla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Filomeno ve ark.,2015).

Cerrahi İşlemler

Bariatrik cerrahi dramatik, sürdürülebilir kilo kaybına yol açabilir. Yakın zamandaki altı gözlemsel çalışmanın bir meta-analizi, obez kontrollerle karşılaştırıldığında bariatrik ameliyat geçirenler arasında endometriyal kanser gelişme riskinde %60 azalma olduğunu göstermiştir (havuzlanmış RR, 0.40; %95 GA, 0.20-0.79) (Upala ve Sanguaneko,2015). Korener arter hastalığı veya erken evre endometriyum kanseri tanısı konan obez kadınlar arasında, yaklaşık %17'sinin cerrahi müdahale yapmaya devam ettiği ve %59'unun daha sonra kilo vermeye çalıştığı bir bariatrik cerraha sevk edilmesi eğilimi gösterir (Jernigan ve ark.,2015).

İlaçlar

Progestin esaslı tıbbi tedaviler östrojenin endometriyum üzerindeki proliferatif etkisine karşı koyar. Progestinleri içeren oral kontraseptif hapların uzun zamandır endometriyal kansere karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. 36 epidemiyolojik çalışmanın yakın zamanda yapılan bir meta-analizi, her 5 yılda bir kadınların oral

kontraseptif hap kullandıklarını gösterdi ve endometriyal kanser gelişme riskinde% 24'lük bir azalma olduğunu gösterdi. (RR, 0.76;% 95 CI, 0.73 ila 0.78; P, .001). Bu etki, oral kontraseptif kullanımı durdurduktan sonra 30 yılı aşkın bir süredir devam eden dayanıklıydı 'Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer,2016'.

İntrauterin cihazların (RİA) kullanımı koruyucu olmuştur ve şimdiye kadar hiç RİA kullanmamış olanlara göre RİA kullanan kadınlarda risk% 19 azalmıştır. RİA, 10 yıl boyunca kullanıldığında, riskin azalması daha da büyüktür. (odds oranı, 0.61;% 95 GA, 0.52-0.71) (Felix ve ark.,2015)

Metformin, halen araştırılmakta olan bir başka potansiyel kemopreventif ilaçtır. İnsülin duyarlılığını artırır ve AMPK yolunu aktive eder, böylece endometrial proliferasyonu destekleyen PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunu etkiler (Zhou ve ark.,2001;Jalving ve ark.,2010). Primer kimyasal önlemede kullanılmadan önce ek araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.2.17. Obezitenin Cerrahi Yönetim Üzerine Etkileri

Endometriyal kanser teşhisi konduktan sonra obezite etkileri klinik yönetim stratejilerini zorlaştırıyor. Erken evre endometrium kanserinin birincil tedavisi, bilateral salpingo-oofrektomi ile toplam histerektomidir ve genellikle lenf nodu değerlendirmesi içerir. Obez hastalar, zayıf görselleştirme gibi vücut alışkanlığından etkilenebilecek cerrahi teknik yönlerden dolayı, normal ağırlık meslektaşlarından daha fazla çalışmaktan genellikle daha zordur. Obez hastalarda obezite ile ilişkili tıbbi komorbiditeler daha olasıdır, bu da perioperatif komplikasyonlar açısından daha yüksek bir risk oluşturmaktadır. Endometrium kanseri ameliyatı geçiren kadınların son zamanlarda düzen- lenen bir derlemesinde VKİ'nin artırılması operasyon süresinin uzamasına ve postoperatif morbidite riskinin artmasına neden olmuştur. Cerrahi komplikasyonların toplam sayısı, laparotomi yapılan morbid obez hastalarda en yüksekti (Bouwman ve ark., 2015).

Robotik cerrahi, bu hasta popülasyonunda geleneksel laparoskopiden daha avantajlı olabilir. Endometrium kanseri için minimal invaziv cerrahi geçiren obez kadınların prospektif bir çalışması, laparotomi ile karşılaştırıldığında laparotomi, daha

kısa operasyon süreleri, artmış lenf nodu alımı ve hastanede kalış süresinin kısa olması ile robotik cerrahi ile karşılaştırıldığında daha düşük oranda dönüşüm sağladığını ortaya koymuştur (Ghering ve ark.,2008).

Erken evre endometrial kanserli hastaların yaklaşık %10'unun, kardiyovasküler hastalık ve diyabetle ilişkili uç organ hasarı gibi obezite ile ilişkili tıbbi ko-morbiditelerin bir sonucu olarak tıbbi açıdan çalışamayacağı tahmin edilmektedir (Acharya ve ark.,2016). Bu hastalar primer radyoterapi ile tedavi edilebilir. Amerikan Brakiterapi Derneği tarafından yayınlanan yakın tarihli bir görüş, inoperabl klinik evre I endometriyal kanseri olan kadınların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile görüntüleme yapmasını önermektedir. MRG'de görünür lenf nodu tutulumu veya derin myometrial invazyonu olmayan kadınlar tek başına brakiterapi ile tedavi edilebilir. Bu faktörler varsa veya herhangi bir MRG görüntüleme yapılmazsa, harici ışın radyasyonu ve brakiterapi ile kombine bir yaklaşım düşünülmelidir (Schwarz ve ark.,2015).

2.2.18. Premenopozal Endometriyal Kanserli Hastalar

Endometrium kanseri obez genç kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu, klinik yönetimi, ameliyat sırasındaki yumurtalıkların korunması ve doğurganlık bakımından koruyucu tedavilerin kullanılması açısından etkiler. Birçok çalışma, erken klinik evre hastalığı olan genç kadınların doğurganlık karşılaştırmalı tedaviyle güvenli bir şekilde yönetilebileceğini önermektedir. Endometriyal kanserli 408 kadın dahil olmak üzere 34 gözlemsel çalışmanın bir meta-analizi, doğurganlık bakımından koruyucu tedavinin güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirdi. Bunların 386'sı kadındı grade 1 tümörler, 22'si grade 2 veya 3 tümörü vardı. Çoğu araştırmada, görüntüleme, myometrial invazyon veya uzak hastalığı değerlendirmek için yapıldı. Kadınlara oral progestinler veya progesteron salan RİA gibi hormonal terapiler uygulandı. Bu meta-analizde, kadınların %76.2'si tümörlerinde gerileme gösterdi ve ilk endometriyal kanseri gerilemesinin ardından %40.6'sında hastalık nüksü vardı. İlk tedaviyle tedavi başarısızlığı yaşadıktan sonra on kadına en azından evre II endometrium kanseri teşhisi kondu. Dölverimi koruyucu tedavi sonucunda iki kadın öldü, her ikisi de rekürrens zamanında senkronize yumurtalık kanseri buldular. Kadınların % 20'sinde en az bir canlı doğum gerçekleşirken, %41'i yardımcı üreme tedavisi kullanıyordu (Gallos ve ark.,2015). Klinik açıdan uygun hasta seçiminin doğurganlık tasarrufu sağlayan yönetim

açısından kritik önemi vardır. Miyometriyumun tümör invazyonunu dışlamak ve senkron bir over tümörünü ortadan kaldırmak için preoperatif MRG ile görüntüleme önemlidir. Özellikle obez kadınların sıklıkla anovulator olduğu düşünüldüğünde, üreme endokrinoloğuyula istişare faydalı olabilir. Tartışmaların alanları arasında grade 2 tümörlü kadınlarda doğurganlık koruyucu tedavilerin kullanımı ve progestin salınan RİA'ya karşı oral progestin etkinliği yer almaktadır. Yine de, erken endometriyal kanser için doğurganlık bakımından koruyucu tedavinin kullanılması yararları ve potansiyel riskleri hakkında doğru bir şekilde danışmanlık hizmeti verilen genç obez kadınlar için makul bir seçenektir.

Surveillance Epidemiology And End Results (SEER) veri tabanının retrospektif bir incelemesinde, ovaryen korunma olan evre I endometriyal kanserli premenopozal kadınlar ile histerektomi sırasında bilateral salpingo-oofrektomi uygulanan kadınlar arasındaki sonuçlar karşılaştırılmıştır. Yumurtalık korumanın kansere özgü sağkalıma veya tüm nedenlere bağlı ölümlere hiçbir etkisi yoktu (Wright ve ark.,2009). Bu kanıtlara rağmen, yumurtalık koruma oranları nispeten düşüktür (% 7.2) (Wright ve ark.,2016)

Sonuç olarak, obezite salgını, Amerika Birleşik Devletleri'nde endometriyal kanser insidansı üzerinde dramatik bir etkiye sahiptir. Onkologlar gelecekteki doğurganlığı devam ettirmek isteyen endometriyal kanserden etkilenen daha genç obez kadınları görüyorlar. Endometriyal kanserli daha yaşlı hastalar arasında, obezitenin şiddeti gittikçe kötüleşmekte ve bir çok kadın VKİ'ya sahip olmaktadır. 40 kg / m² ve çoklu tıbbi komorbiditeler. Bu kadın grupların her ikisi için de kapalı, cerrahi olmayan tedavilerin seçeneklerini hassaslaştırmak için kritik bir ihtiyaç vardır. Ek stratejiler araştırılmaya devam edilmelidir.

Endometriyal kanserden kurtulan kişiler arasında hastalıkların ve genel sağkalımın iyileştirilmesi için kilo verme, diyet ve egzersiz rolünün daha iyi tanımlanması gerekiyor. Bu popülasyonun klinik sonuçlarını iyileştirmek için müdahalelere rehberlik etmek için katı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nihai olarak, obezite ile endometriyal kanser arasındaki ilişki konusunda halkın daha fazla farkındalığa ihtiyacı vardır. Eğitim ve obezitenin önlenmesi ile ilgili

halk sağlığı çabaları, önümüzdeki yıllarda endometriyal kanserli hastaların sonuçlarının iyileştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

2.3. Obezite

2.3.1. Tanım

‘Obese’ Yunancada ”obere” sözcüğünden türemiş, “çok yemek yiyen” anlamına gelmektedir. Muhtemelen Türkçe’deki “obur” sözcüğü de aynı kökten gelmektedir.

Obezite kronik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Harcanan enerjinin alınandan az olduğu zaman vücut yağ kitlesinin artması ile sonuçlanır ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obezitenin en riskli 10 hastalık içinde olduğunu belirtmiştir (Altunkaynak ve ark., 2006). Obezite, trombojenik, aterojenik, onkojenik, hemodinamik ve nöro-humoral mekanizmalar yoluyla çeşitli patofizyolojik yolları aktive ederek hastalıklara sebep olmaktadır. VKİ arttıkça eşlik eden hastalık riski de artmaktadır (Poirier ve ark., 2006). Obezite yakın zamanda dünya çapında bir numaralı katil olarak bilinensigaradan birinciliği olarak değiştirmiştir (Haslam ve James, 2005). Obezite çocuklarda boya göre ağırlığı yansıtan cetvellerde ağırlığın 95. persantilin üzerinde olması, genç erkeklerde yağ oranının %25’in, genç kadınlarda % 35’in üzerinde olmasıdır (Korugan ve ark., 2000).

Ortaya çıktığı yaşa göre hiperplazik ve hipertrofik tip obezite vardır.

1. Hiperplazik tip; çocuklarda görülen adipozitlerin çok olması ile görülen obezite.
2. Hipertrofik tip; erişkinlerde görülen adipozitlerin sayıca sabit olup hipertrofisi ile görülen obezitedir.

Vücut yağ birikiminin lokalizasyonuna göre android ve gynoid tip olarak da sınıflandırılır. Buna göre; android tip veya erkek tip obezitede yağ karında ve göğüste birikmiştir. Bu tip obezitede bel/kalça oranı erkekte 0.9’un, kadında 0.8’ in üzerindedir. Gynoid tip obezite ise yağ kalça ve uylukta toplanmış olur.

Obezite VKİ ve kiloya göre de sınıflandırılmıştır;

1. Hafif derecede obezite: VKİ 27,5'dan fazla ama 30'dan azdır ve ölçülen kilo, ideal kilonun %20'den fazla %40'azdır (Yılmaz, 1999).

2. Orta derecede obezite: VKİ 30'dan fazla fakat 40'ın altındadır ve ölçülen kilo, ideal kilonun %40'ından fazla ama %100'ünden azdır (Yılmaz, 1999).

3. İleri derecede ve ya morbit obezite: VKİ'de 40'ın üzerindedir ve ölçülen kilo idealin % 100'ünün üzerindedir (Yılmaz, 1999).

Tablo 1. Obezite dereceleri

Obezite dereceleri	RW (Relative weight)	VKİ (kg/m ²)
Hafif obezite	% 20	27,5
Orta obezite	% 40	30
İleri obezite	% 100	40

$$RW = \frac{\text{Ölçülen kilo} \times 100}{\text{İdeal kilo}}$$

2.3.2. Obezitenin ölçümü

Vücüdaki yağ miktarı çeşitli yöntemlerle ölçülmektedir. Yağ miktarı direk ve dolay yöntemlerle ölçülmektedir. Direk ölçüm sadece kadavrada olduğundan pratikte dolay yöntemler kullanılmaktadır.

İdeal kilo = $\text{boy} - 100 - \frac{(\text{boy} - 150)}{4}$ formülü ile hesaplanmaktadır.

Tablo 2. Ölçüm yöntemleri

I- Doğrudan ölçüm (Direct Carcas Analyse)
II- Dolaylı ölçümler
A- İnspeksiyon
B- Antropometrik ölçümler a) Boy ve ağırlık VKİ (normal değer: 18-25) b) Çevre ve çap ölçümleri Bel/ kalça oranı (Normal değer: 0.7- 0.85) erkekte >1, kadında > 0.85 c) Deri kıvrım kalınlığı(mm) <ul style="list-style-type: none">• Triseps Erkek> 23, Kadın > 30• Subskapuler Erkek>22, Kadın > 27• Toplam Erkek >45, Kadın> 60
C- İzotop ve kimyasal dilüsyon yöntemi <ul style="list-style-type: none">• Vücut suyu• Vücut potasyumu
Vücut yoğunluğu ve volümü <ul style="list-style-type: none">• Sualtı tartısı• Plethysmometric yöntem• Dual-photon absorpsiometre
D- İletkenlik <ul style="list-style-type: none">• Total body electrical conductivity (TEBC)• Bioelectric impedance
E- Görüntüleme yöntemleri <ul style="list-style-type: none">• Ultrasonografi (USG)• Bilgisayarlı Tomografi (BT)• Magnetik rezonance görüntüleme (MRI)

2.3.3. Vücut Kitle İndeksi

Pratikte kullanılan yöntemin ucuz, uygulaması kolay ve doğruluk oranının yüksek olması gerekmektedir. Bunun için VKİ en çok kullanılan parametredir. Kilonun boy değerinizin karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplanmaktadır. VKİ, vücut yağ oranı ile iyi korele olan bir parametredir. VKİ yağ dağılımı hakkında bilgi vermez, yağ

miktarının genel bir göstergesidir. Hamileler, yaşlılar, ödemle seyreden hastalığı olanlar, büyüme çağındaki çocuklar ve sporcularda VKİ kullanılmamalıdır. Erişkinlerde ve çocuklarda VKİ'ne göre obezitenin sınıflandırılması Tablo 3'de verilmiştir (Ersoy ve Çakır, 2007).

Tablo 3. Erişkinler ve çocuklar için VKİ'ne göre obezite sınıflaması

Erişkinler için sınıflama	Vücut kitle indeksi*
Zayıf	<18.5
Normal	18.5- 24.9
Kilolu	25.0- 29.9
Sınıf I	30.0- 34.9
Sınıf II	35.0- 39.9
Sınıf III	aşırı > 40
Çocuklar için (2 yaş üzeri)	Vücut kitle indeksi
Boy için normal kilo	10- 85 persentil
Kilolu için risk	85-95 persentil
Kilolu	> 95 persentilinler

2.3.4.Vücut yağ oranı

Fazla kilolu olmak değil vücut yağ oranının normalden fazla olması obezitedir. Kilo artışı bu yağ doku artışının fiziksel yapıya yansımalarıdır. Erkeklerde kamlardan daha az yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut yağ oranı yaş, cinsiyet ve vücut kitlesi baz alınarak aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır (Ersoy ve Çakır, 2007).

Vücut yağ oranı= 1.2 (Vücut kitle indeksi) +0.23 (yaş)- 10.8 (Kadın için 0/ Erkek için 1)- 5.4

Bu oran kadınlarda ortalama % 20-30, erkeklerde %12-20 olarak bulunmuştur (Ersoy ve Çakır, 2007). Obezite vücut yağ oranı kadında % 35'in erkekte ise %25 üzerinde yağ olmasıdır (Ersoy ve Çakır, 2007). Yaş gruplarına bağlı vücut yağ oranı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. Kadın ve erkeklerde vücut yağ oranı ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri

Yaş Grubu	20-40	40-60	60-80
Kadın Normal	% 21-33	% 23-34	% 24- 36
Kadın obezite	> % 39	> % 40	> % 42
Erkek Normal	% 8-20	% 11- 22	% 13- 25
Erkek Oezite	>% 25	> % 28	> % 30

2.3.5. Bel/kalça oranı

Bel/kalça oranı obeziteye bağlı riskin değerlendirilmesinde önemlidir. Obez kadınlarda 0.8'in, obez erkeklerde ise 0.95'in üzerindedir. Tek başına bel çevresinin ölçümü de riskin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm'den yüksek olması metabolik sendrom için risk faktörüdür (Ersoy ve Çakır, 2007).

2.3.6. Cilt kalınlığı

Özel bir aletle subskapular, triseps, suprailiyak, biceps ve bölgelerde deri kıvrım kalınlığının ölçülerek cilt altı yağ dokusu hesaplanmaktadır. Aynı ölçümü yapanın verileri arasında farklılıklar bulunabilmektedir. Obez erkeklerde triseps bölgede 19mm, subskapular bölgede 22mm'den yüksek, obez kadınlarda ise triseps bölgede 30mm, subskapular bölgede 27mm'nin üzerindedir (Ersoy ve Çakır, 2007).

2.3.7. Biyoelektrik İmpedans

Vücut sıvılarının elektrik iletkenliği temeline dayanmaktadır (Kopelman ve Stock, 2000). Vücuttan geçirilen elektrik akımı vücuttaki sıvı kitlesi ile negatif kolerasyon göstermektedir. Yağ dokusunun %10, kas dokusunun ise %73 sudan oluşmaktadır. %2 hata ile yağ kitlesini ölçmektedir. Bölgesel yağ birikimini ölçemez ve hidrasyondan etkilenmektedir (Kopelman ve Stock, 2000).

2.3.8. K izotopu

Vücuttaki hücre kitlesini değerlendiren metoddur. K intrasellüler elektrolittir. K izotopu ile alınan veriler hücre kitlesi için bir indeks oluşturmaktadır. Uygulaması zor

ve maliyeti yüksek metoddur. Yağ dokusu hakkında dolaylı bilgi vermektedir (Kopelman ve Stock, 2000).

2.3.9. Hidrosantimetre

Yağ dokusunda az su bulunmaktadır. Total vücut suyu hesaplanırsa yağ dokusunda da ölçülebilir. Deuterium oksit, tritium oksit ve oksijenle işaretlenmiş su kullanılmaktadır (Kopelman ve Stock, 2000).

2.3.10. Dual Energy X-Ray Absorbsiometry(DEXA)

Metod vücut yağ ve diğer kısımların hesaplanması için kullanılır. Farklı dokular X ışınlarını farklı absorbe etmektedir. Bu metotla kas, yağ ve kemik kitlesi ölçülmektedir. 150 kg'dan büyüklerde hesaplanamamaktadır.

2.3.11. BT ve MRI

Pahalı metoddur. Yağ kitlesi ve yağ dağılımı hakkında bilgi verir, pratikte kullanılmamaktadır (Kopelman ve Stock, 2000).

2.3.12. Obezitenin epidemiyolojisi

Fiziksel aktivitenin azalması, oturarak iş hayatı ve çok yağlı vekarbohidratlı yemeklerin tüketimi obezitenin sıklığını tüm ülkelerde artırması ve bir obezite epidemisi olabileceğini düşündürmektedir(Satman ve ark.,2002). Obezite şehirde yaşayanlarda kırsal alanlardan daha fazla görülmektedir. Satman ve ark.(2002)obezite sıklığının kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22,3 düzeyinde, 30'lu yaşlarda arttığını, 45-65 yaşlar arasında yüksek düzeye ulaştığını bildirmiştir.Hatemi ve ark.(2002) kadınlarda %36, erkeklerde %21,5, genelde ise %25 olarak bulmuşlardır.Obezite ülkelerin gelir dağılımı ve refah seviyesinden etkilenmektedir. Gelişmiş ülkelerde orta ve az gelirli, gelişmekte olan ülkelerde orta ve üst gelirli kısımda şişmanlık daha fazla görülmektedir. Her yaş grubunda rastlanmaktadır. En yüksek sıklığa orta yaşlarda ulaşmakta, 55 yaş sonrası azalmaktadır (Hatemi ve ark.,2002). Kadınlarda vücut yağ dokusunun fazla olması ve doğum sonrası kiloların verilememesi obezitenin daha fazla görülmesi sebeplerindendir (Satman ve ark.,2002). Evlilik obezite riskini artırmaktadır(Çöl ve ark.,1998).

Obezite hızla yayılmış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite her geçen gün artış göstermektedir. DSÖ dünyanın çeşitli ülkelerinde yaptığı 12 yıl süren MONICA çalışmasında 10 yılda obezite prevalansında %10-30 bir artışı bildirilmiştir. DSÖ 2008 yılında obez sayısı 400 milyon, fazla kilolu sayısı 1,4 milyar bulunmuştur. 2015 yılında obez 700 milyon, fazla kilolu 2,3 milyar olduğu bildirilmiştir. Avrupa'daki verilerde obezite prevalansının erkeklerde %32-79, kadınlarda ise %28-78 arasındadır. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre obezite en fazla Arnavutluk, Bosna-Hersek ve İngiltere (İskoçya bölgesinde) raslanmaktadır. Türkmenistan ve Özbekistanda ise erkeklerde %5-23, kadınlarda %7-36 ile prevalansın en düşük olduğu ülkelerdir.

Türkiyede obezite sıklığı artmaktadır. Sağlık Bakanlığının “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010” ön çalışma raporuna göre Türkiye’de obezite sıklığı erkeklerde %20,5 kadınlarda ise % 41,0 toplamda % 30,3 olduğunu bildirmiştir. Bölgesel olarak Tablo 5’de verilmiştir ‘Türkiye Halk Sağlığı Kurumu’.

Tablo 5. Türkiye halk sağlığı kurum verileri

İstanbul	33,0
Batı Marmara	30,7
Doğu Marmara	30,6
Ege	28
Akdeniz	30,1
Batı Anadolu	33,0
Orta Anadolu	32,9
Batı Karadeniz	31,3
Doğu Karadeniz	33,1
Kuzeydoğu Anadolu	23,5
Ortadoğu Anadolu	20,5
Güneydoğu Anadolu	22,9

2.3.13. Obezitenin etyolojisi

Obezite etyolojisindeki esas sebep gerekenden fazla kalori almaktır. Yaşlılarda hipodinami ve metabolizma yavaşlaması da obezite riskini artırmaktadır. Sigara içenlerde nikotin oksidasyonuna fazla enerji harcadığından obezite riskini

azaltmaktadır. Sigarayı bırakanlarda bu sebepten ve iştah artmasından kilo alma ortaya çıkmaktadır (Yılmaz, 1999).

Çocuklarda da obezite önemli yer tutmaktadır. Az emzirme ve ek gıdalara erken geçiş obezite riskini artırır. Pubertede kilo alımı geçici olmaktadır. Kızlarda obezitenin daha kalıcı olduğu belirtilmiştir (Çöl, 1998). Metabolik ve hormonal değişikliklerde obeziteye sebep olmaktadır (Gökcel ve Gümüldürlü, 2002). Obezitenin etiyolojik sınıflaması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 6. Obezitenin etiyolojik sınıflaması

Genetik obezite Doğmalık macrosomia adipositas Laurence- Moon Biedl Sendromu Hiperosteosis frontalis interna ile birlikte olan obezite Von Gierke hastalığı ile birlikte olan obezite Prader- Willi Sendromu Ailevi hipoglisemi sendromu (alfa hücresi yokluğu) Rothmund Sendromu
Hipotalamik obezite Adiposo-genital distrofi (Fröhlich sendromu) Kleine-Levin Sendromu
Endokrin nedenli obezite Insülinoma Cushing Sendromu Hipotroidi Stein-Leventhal Sendromu Erkek Hipogonadizmi Hipotalamo- hipofizer cücelik Menapozdan sonra görülen obezite
Mutad obezite (genetik ve çevresel faktörler) Toplumsal ve ailevi gelenek ve görenekler Psişik faktörler Hareket azlığı Besin bolluğu ve eğitim eksikliği Gebelik ve doğumlar

2.3.14. Obezitenin Tedavisi

Obezitenin tedavisi enerji alımını azaltarak, farmakolojik ve cerrahi yolla olmaktadır. Bu yollardan hangisinin daha avantajlı olması kişinin vücut VKİ'ne göre değişmektedir. Tedaviden sonraki genel zorluk kiloyu korumayarak tekrar kilo alma eğiliminde olmaktır. Bunun için sadece kilo vermek değil aynı zamanda verilmiş kiloları geri almamak için yaşam tarzını değiştirmek gerekmektedir.

Genel olarak ilk yapılacak iş düşük enerjili besinleri tüketmek ve fiziksel aktiviteyi artırmaktır. Günlük 800 kcal/gün altında besin alımı önerilmemektedir (Oranzove Scott, 2004). Yapılan program kişiye özel ve tüm besin gruplarını belli oranda içermelidir (Lowe ve ark., 2003).

Obezite ve fazla kilolu insanlarda uygulanacak tedavi şekilleri aşağıda verilmiştir.

Tıbbi beslenme (diyet) tedavisi; Obezitenin tedavisinde en önemli rolü diyet oynamaktadır. Diyet yaparak vücut ağırlığını normal VKİ düzeyine getirilmesi gerekir. Diyet tedavisi şahsa özgü olmalı, yeterli ve dengeli beslenme ilkeleri ile uymalıdır. Doğru beslenme alışkanlıkları kazanılarak zayıflamalı ve zayıfladıktan sonra kilo almamaya dikkat edilmelidir.

Egzersiz tedavisi; Egzersiz tedavisindeki amaç hem fazla enerji harcamak hem de kas kitlesindeki kayıpları önlemektir. Her gün veya 5gün/hafta ortalama 30 dk orta şiddette fiziksel aktivite yapılması tavsiye olunmaktadır.

Farmakolojik Tedavi; Genel olarak fazla kilolu insanlar yeme alışkanlıkları ve hipoaktif hayat tarzını değiştirmeden sadece ilaçla zayıflama düşüncesindedirler. Hastalara kilo vermek için yardımcı olacak farmakolojik destek verilmektedir ancak hiçbiri 'ideal ilaç' değildir. Verilecek ilaçların çeşitli yan etkileri bulunmaktadır ve maliyet olarak pahalıdır.

Fazla kilolu insanlara uygulanacak farmakolojik tedavi için ABD Mayo Kliniği'nin hazırladığı koşul listesi Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. ABD Mayo Kliniği'nin hazırladığı koşul listesi

VKİ 30 kg/m ² veya 27 kg/m ² ve birlikte bir veya daha fazla ve kilo vermekle gerilemeyeceği düşünülen komplikasyon varsa
Daha önceki diyet ve egzersizden oluşan konservatif tedaviye cevapsızlık
Hasta farmakoterapiye başlamadan önce 2-4 haftalık diyet ve egzersizdeki ilk değişiklikler denemesini uygulamayı kabul etmeli
Hasta farmakolojik tedavi altında iken diyet, egzersiz ve davranış değişikliği tedavilerini sürdürmeyi kabul etmeli
Hasta takip için periyodik kontrolleri kabul etmeli
Premenapozal kadınlar kontraseptik yöntem kullanmalı
Tedaviye başlarken gebelik ihtimali varsa gebelik testi yapılmalı
Farmakolojik tedavide verilecek ilaç için bir kontrendikasyon olmamalı.

Tablo 8. Obezite Tedavisinde Halihazırda Kullanılan ilaçlar.

Kullanılan ilaçlar	Geliştirilmekte olan ilaçlar
Orlistat Sibutramine	Glukagon Like Peptide-1 Kolesistokinin Nöropeptid Y Antagonistleri PPAR-δAgonistleri Rimonabant Recombinant Leptin (rh-leptin) Topiramate

Sibutramine: ABD de uzun dönem obezite tedavisinde kullanılmaktadır. SSS de norepinefrin ve serotoninin miktarını artırarak tokluk hissini artırır. Hamilelerde, çocuklarda ve 65 yaş üstünde tansiyonu kontrol altında olmayanlarda kullanımı yasaktır. Ağız kuruluğu, uykusuzluk, baş ağrısı, ağızda metallik tat, kabızlık yan etkileri vardır (Oranzo ve Scott, 2004).

Orlistat: Pankreatik lipazlara bağlanıp inhibe ederek yağ emiliminin %30 azaltılmaktadır. A, D, E ve K vitamin eksikliği uzun dönem kullanımda görülmektedir. Laktasyon, gebelik, kolestaz, kronik malabsorpsiyon sendromu gibi durumlarda kontrendikedir. Kullanım süresi en fazla iki yıldır. LDL seviyesini tek başına daha fazla düşürmektedir (Tanakol, 2003).

Topiramate: Antikonvulsif bir ilaç olsa da tokluk hissi yaratmaktadır (Korugan, 2000).

Recombinant Leptin (rh-leptin): Parenteral olarak kullanılmaktadır. Herhangi bir yan etkisi belirtilmemiştir (Tanakol, 2003).

Rimonabant: Cannabionid CB1 antogonisti olarak kullanılmaktadır. Santral sinir sisteminde endocannabinoid sisteme etki yaparak yağlı gıda alımında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Metabolik sendromlu hastalarda ilk tercih olarak verilebileceği düşünülmektedir (Tanakol, 2003).

Nöropeptid Y Antagonistleri: Nöropeptid Y reseptörlerine etki ederek iştah azaltmaktadır (Tanakol, 2003).

Kolesistokinin: Klinik olarak kullanılsa da çalışmalarda gıda alımını azalttığı belirtilmiştir (Tanakol, 2003).

Cerrahi Tedavi; Cerrahi tedavi genel olarak VKİ 40 kg/m² üzerindeki obezlere uygulanmaktadır. Obezitede yapılabilecek cerrahi yöntemler ve cerrahi tedavi endikasyonları aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Tablo 9. Obezitede tedavisinde yapılabilecek cerrahi yöntemler

Intestinal Bypass
Parsiyel Biliopankreatik Bypass
Sleeve Gastrektomi
Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant uygulama
Laparoskopik vertical bant gastroplasti
Gastrik balon uygulaması (daha az invaziv olan ve endoskopik olarak uygulanan)

Tablo 10. Cerrahi tedavi endikasyonları

16- 65 yaş arası olanlar
VKİ 40 kg/m ² büyük komorbid durum olsun ya olmasın
VKİ 35 kg/m ² büyük olan ve obeziteye bağlı komplikasyonları olan (diyabet, uyku apne sendromu, kalpyetersizliği)
Kabul edilebilir operasyon riski
Diğer yöntemlerle başarı sağlayamamış hastalar
Hastanın uygulanacak cerrahi girişimi kabul etmesi ve uyumlu olması

2.4. Adipositokinler

Yağ dokusu geleneksel olarak uzun vadeli bir enerji depolama organı olarak düşünülmüştür, ancak şimdi sistemik metabolizmanın entegrasyonunda önemli bir rol oynadığı biliniyor. Bu metabolik fonksiyon çeşitli protein yapılı hormon salgılama ile sağlanır. Yağ dokusundan salgılanan faktörler topluca adipokinler olarak adlandırılır (Ouchi ve ark.,2003; Berg ve Scherer,2005). Yağ depoları, kalp ve böbrekler de dahil olmak üzere birçok organ çevresinde vardır. Adipositler ayrıca kemik iliğinde, akciğerlerinde ve damarlarda adventitide bulunur. Adipokinlerin ekspresyonu yağ dokusu deposunun yerine göre de değişebilir. İki en bol depo, adipokinlerin benzersiz profillerini üreten visseral ve subkutanöz yağ dokularıdır (Fried ve ark.,1998; Samaras ve ark.,2010). Bu bireysel yağ depolarının çoğunun işlevsel önemi genel olarak bilinmemektedir, yeni kanıtlar, adipokin salgısında diyetle indüklenen değişikliklerin ilişkili dokunun işlevini etkileyebileceğini göstermektedir (Takaoka ve ark., 2009).

Adipsin (kompleman faktörü D olarak da bilinir), 1987'de bir adipokin olarak tanımlandı (Cook ve ark.,1987). 1993 yılında, tümör nekroz faktörü (TNF), diyabet ve obezite modellerinde indüklenen, obezite ile inflamasyon arasındaki fonksiyonel bir bağ için kanıt sağlayan yağ dokusunun pro-inflamatuar bir ürünü olarak tanımlandı (Hotamisligil ve ark.,1993). Daha sonra leptin, kıda alımını ve enerji tüketimini endokrin bir şekilde düzenleyen, yağ dokusuna özgü salgılanan bir protein olarak tanımlandı (Zang ve ark.,1994). Benzer şekilde, bir fibrinoliz inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI1), obezitede viseral yağ depoları içinde kuvvetle upregule düzenlenen bir adipokin olarak tanımlanması, obezite ile trombotik bozukluklar arasında mekanik bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (Shimomura ve ark., 1996). Aynı zamanda, adiponektin (ACRP30 ve ADIPOQ olarak da bilinir) bir adiposit-spesifik adipokin olarak tanımlandı (Hu ve ark.,1996; Maeda ve ark.,1996).Adiponektin ekspresyonunun obezitede azaldığı ve deney organizmalarında yapılan çalışmalara göre adiponektin, obezite ile ilişkili çeşitli metabolik ve kardiyovasküler bozukluklara karşı koruduğu görülmüştür.Çoğu adipokinin inflammatuar yanıtları uyarması, obezitede upregule düzenlendiği ve obezite nedenli metabolik ve kardiyovasküler hastalıkları teşvik ettiği bildirildi.Tüm bu bulgular aşırı adipoz doku kitlesine bağlı metabolik disfonksiyonun kısmen, pro ve anti-inflamatuar adipokinlerin ekspresyonundaki bir dengesizlikten kaynaklanabileceğini, dolayısıyla obezite ile

bağlantılı komplikasyonların gelişimine katkıda bulunduğu fikrini ortaya çıkarmıştır. Buna göre, adipokinlerin vücut homeostazının regülatörleri olarak işlev gördüğü kavramı, araştırmacılardan yoğun ilgi görmüştür.

Çoğu adipokinin üretimi obez durumda up-regule düzenlenir ve bu pro-enflamatuar proteinler tipik olarak obezite ile bağlantılı metabolik hastalıkları teşvik etmek üzere işlev görür. Leptin, TNF ve IL-6'ya ilaveten, iltihabı teşvik eden daha yeni tanımlanmış adipokinler resistin, retinol-bağlayıcı protein 4 (RbP4) lipokalin 2, IL-18, anjiyopoietin benzeri protein 2 (ANGPTL2), CC-kemokin ligandı 2 (CCL2), CXC-kemokin ligandı 5 (CXCL5) ve nikotinamid fosfo ribosiltransferaz (NAMPT) dahildir. Faktörlerin bu alt kümesi aşağıda daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. Bu faktörlerin (diğerlerinin yanı sıra) upregule düzenlenmesi kronik bir enflamatuar durumun gelişmesine ve metabolik işlev bozukluğuna katkıda bulunur.

Yukarıda anlatılan çok sayıdaki pro-enflamatuar adipokine ek olarak, yağ dokuları, yoğun araştırmanın konusu olan adiponektin son zamanlarda bir adipokin olarak tanımlanan sFRP5 gibi daha az sayıda anti-inflamatuar faktör de salgırlar(Berg ve Scherer,2005; Cinti ve ark.,2005).

2.5. Leptin

İlk 1953 yılında yağ dokusu hormon salgılayıp vücut kitlesini kontrol eden lipostatik teori fikri ortaya atıldı(Zhang ve ark.,1994). Leptingastrik epitelyum ve plasentada düşük seviyelerde olmak üzere adipozitlerde predominant olarak ekspresyon edilen ob geninin bir ürünüdür(Bado ve ark.,1998;).

Esas olarak yağ dokusundan salgılanmaktadır. Yağ eriten hormon da denmektedir, Yunanca "leptos" ince kelimesinden alınmıştır. Enerji durumu hakkında bilgilendirmek ve hipotalamo-pitüiter aksı düzenlemektir (Meier ve ark.,2004) 1950'lerin sonlarında az enerji tüketen, aşırı yiyen farelerde genetik defekt tanımlanmış,mutasyonlu gen ob fareler ob/ob adlandırılmıştır (Boeing ve ark.,2013). Bu farelerde leptin az üretildiğinden fazladan yağ depolar ve mutasyonlu ob/ob farelerden başka leptin direnci olan db/db farelerde vardır. Bunlarda leptin serum düzeyi fazla olsa da kilo kaybı görülmemiştir (Zhang ve ark.,1994).

Yapı olarak leptin, IL-6 ve IL-1 benzer, molekül ağırlığı 16 kDa olan 167 amino asit içeren hormondur. Biyolojik aktiviteden sorumlu N-terminal bölgedir. Farelerde 6., insanda 7. kromozomun uzun kolunda 7q31 bölgesi olan ob geninde

kodlanmaktadır (Zhang ve ark.,1994). Serumda yarılanma zamanı 30 dakikadır. Esas düzenleyicisi vücut yağ kitlesi ve VKİ olsada, insulin, Prolaktin leptin sentezini artırırken, T3-T4,GH, somatostatin , serbest yağ asitleri katekolaminler ve uzun süre soğuğa maruz kalma baskılayıcı etki etmektedir. Diurnal ritm göstermektedir, gece 00:00-03:00 saatleri arasında pik seviyeye ulaşmakta, en az serum düzeyi günün ikinci yarısındadır (Aslan ve ark.,2004; Meier ve ark.,2004).

Menstrüel sıklüsde serum leptin düzeyi değişmektedir. Ovulyasyon zamanı pik yapmakta, lüteal fazda yüksek fazda seyr etmekte ve menstrüasyon öncesi azalmaktadır (Hekimoglu,2006)

2.5.1. Leptinin Sentez ve Salgılanması

Plasenta, mide, beyin, çizgili kas ve süt bezlerinde genel olarak ise yağ hücrelerinde sentezlenir. Derialtı yağ dokusu abdominal yağ dokusundan daha çok leptin sentezlemektedir (Zhang ve ark.,1994). Amniyotik sıvı ve fetal dolaşımdaki leptin plasentadan salgılanmaktadır(Ma ve ark.,2013).Pazmada hem serbest hemde proteine bağlı olarak taşınmaktadır. Plazmada soluble reseptör proteine bağlı olarak taşınmaktadır(Zhang ve ark.,1994). Metabolik denge serbest ve bağlı formlar arasındaki oranı değişmektedir. Zayıflarda daha çok bağlı kilolu bireylerde ise serbest form üstün olduğu bildirilmiştir (Boeing ve ark.,2013). BOS leptin düzeyi serum leptin düzeyi gibi vücut yağ oranına bağlı olarak değişmektedir(Ma ve ark.,2013).

Fizyolojik şartlarda adipositlerde eksprese edilen leptinin miktarı, hücrelerin yağ içeriği ile korelasyon gösterir (Zhang ve ark.,1994). Serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir (Aslan ve ark.,2004). Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve deri altı/viseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (Aslan ve ark., 2004). Yaş, bazal glukoz konsantrasyonları ve etnik özelliklerin dolaşımdakileptin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir (Meier ve ark.,2004).

2.5.2.Leptinin Etki Mekanizması

Leptin besin alımına Nöropeptid Y, Melanosit Uyarıcı Hormon ve Kortikotropin Salgılatıcı Hormon üzerinden etki etmektedir (Hekimoglu,2006). Leptin Arkuat nükleustan sentezlenen Nöropeptid Y'yi baskılamaktadır. NPY baskılanması az yemekle beraber sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve enerji kullanımının artmasına sebep olmaktadır. NPY verilerek oluşturulmuş fazla besin alımı durumu

leptin verilmesile azaldığı görülmektedir. Leptin iştah merkezini uyararak besin alımını azaltan MSH ve CRH salımını artırarak besin alımını azaltır (Ma ve ark.,2013). Buna ek olarak, leptinin ergenlik, reproduksiyon ve immünolojik tepki başlangıcı ile ilgili olanlar da dahil olmak üzere diğer nöroendokrin süreçleri etkilediği bulunmuştur. Leptinin düzenlenmesi tamamen netleşme de, yağ dokusundaki leptinin ekspresyonunun insülin, glikokortikoidler ve östrojenler tarafından artırıldığı ve β -adrenerjik agonistlerle ve muhtemelen androjenler tarafından azaltıldığı anlaşılmaktadır (Koda ve ark.,2007).

Leptin birtek iştah üzerine etki yaparak tokluk durumu oluşturmaz. Bağışıklık, kemik metabolizması, sinir sistemi, GİS, genitoürinal sistem gibi organ ve fonksiyonlarına önemli etki ettiği bir çok araştırmada belirtilmiştir (Liu ve ark.,2013). Meme ve prostat kanseri gibi farklı kanser formlarının ortaya çıkmasında leptinin plazma konsantrasyonunun rolü, çelişkili sonuçlar veren birkaç çalışmada incelenmiştir (Bitton-Worms ve ark.,2013). Prostat kanseri ile ilgili bazı çalışmalar leptinin hastalığa yakalanma riskini artırabileceğini, diğer çalışmalar leptinin prostat kanseri veya benign prostatik hiperplaziyle ilişkili olduğuna dair bir kanıt sunmadığını göstermiştir. Leptinin meme kanserindeki rolünü inceleyen çalışmalar, endometriyal kansere benzer bir epidemiyolojik profile sahip bir malignite leptinin meme kanseri ile ilişkili olduğuna dair çok az kanıt sağlamıştır (Bitton-Worms ve ark.,2013). Obezite, endometrium kanseri riski üzerinde derin etkilere sahip olduğu için, leptin endometrium karsinogenezinde makul bir faktör olabilir. Sonuç olarak, obezite bu hastalığın güçlü bir belirleyicisidir, çünkü leptinin pozitif olarak endometriyal kanser ile ilişkili olduğunu belirtmek mantıklıdır. Obezite sonucu leptin yükselmesinin endometrium karsinogenezinde rol oynayıp oynamadığı veya obezitenin basit bir bağıntısı kesin olarak çıkarılamaz. Deneysel çalışmalarda, endometriumdaki leptin reseptörleri benign intrauterin hastalık ile hastaliksız endometriyum arasında kıyaslanabilir, bu bulgu leptinin endometrium karsinogenezinde doğrudan önemli olduğunu savunan bir bulgudur (Chen ve ark.,2013). Bu çalışmada VKİ tarafından değerlendirilen obezite, endometriyal kanser riski ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (Bitton-Worms ve ark.,2013). Endometriyal kanser gelişen obez kadınların riskinin artması genellikle hedef endometriyum epitelyumun östrojenik uyarım düzeyini etkileyen cinsiyet hormonal modellerindeki değişikliklerle ilişkilendirilir.

Olası mekanizmalar, androstenedionun yağ dokusundaki aromataz tarafından estrona dönüştürülmesi ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin seviyelerinin azaltılması yoluyla artmış endojen östrojen seviyelerini içerir (Lebrecht ve ark.,2002). Fiziksel aktiviteyi yansıtan toplam enerji alımı, menopoza sonrası kadınlarda düşük östrojen seviyeleri ile ilişkilidir (Yuan ve ark.,2004). Fiziksel aktivitenin erkeklerde plazma leptin konsantrasyonları ile ters orantılı olduğu da bulunmuştur (Statin ve ark.,2001). Bu çalışmada VKİ kontrolü yapıldıktan sonra, toplam enerji alımı endometriyal kanser riskine karşı bağımsız ve önemli bir koruma sağlamıştır.

2.5.3. Leptin Reseptörü

Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd ve Ob-Re olarak adlandırılan leptin reseptörünün (Ob-R) birkaç izoformu tarif edilmiştir. Ob-Ra'nın ("kısa") leptin tarafından hedeflenen dokularda üstün olduğu halde, "uzun" izoform olarak da bilinen Ob-Rb'nin çoğunluğu hipofiz bezinde bulunur (Tartaglia ve ark.,1995).

Leptin reseptörü, hücre dışı bölgede tipik olarak bir sitokin reseptör homolog etki alanını içeren bir sınıf I sitokin reseptör ailesine aittir. Altı izoformun tamamı, amino terminalinde benzer bir hücre dışı ligand bağlama alanına sahiptir, ancak hücre içi karboksi terminal alanından farklıdır. Beş kısa izoformun hepsinde transmembran alanlar bulunurken, sinyalleme yollarının aktivasyonu için gerekli olan hücre içi motifler sadece uzun formdadır. Diğer birinci sınıf sitokin reseptörlerinde olduğu gibi leptin sinyalizasyonunun esas olarak JAK/STAT yolağı tarafından iletiildiği düşünülmektedir. JAKs Ob-Rb'nin hücre içi alanındaki muhafaza kutusu 1 ve 2 motifleri ile kurucu bir biçimde ilişkilidir (uzun izoform leptin reseptörü).Leptinin Ob-Rb'ye bağlanması, JAK1 ve JAK2' nin otoposforilasyonunun yanı sıra Ob-Rb'nin sitoplazmik alanının ve aşağı akış transkripsiyon faktörleri STAT'lerinin fosforilasyonunu da beraberinde getirir (Ahima ve Osei, 2004). Leptin sinyali, JAK / STAT sinyalleme kaskadını inhibe eden bir protein ailesinin bir üyesi olan SOCS-3'ün (suppressor of cytokine signaling) indüksiyonu ile sonlandırılır. SOCS proteinleri, değişken bir amino terminal alanına, bir merkezi SH2 alanına ve bir SOCS kutusu motifi olarak adlandırılan bir karboksi terminal alanına sahiptir. Bunlar sitokinler tarafından indüklenir ve reseptörü inhibe etmek için negatif bir geri besleme döngüsü içinde hareket eder. Dolayısıyla SOCS-3'ün aşırı ekspresyonu, JAK2' nin leptin aracılı

tirosin fosforilasyonunu inhibe eder (Bjorbaek ve ark. 1997; 1999; Emilsson ve ark. 1999). Yukarıdaki yolların leptin ile aktivasyonunun endometrial kanser hücrelerinde meydana gelip gelmediği bilinmemektedir.

Reseptörleri OB-Rb ve OB-Ra adlandırılan iki gruptur (Ahima ve Osei, 2004). OB-Rb'ye uzun OB-Ra'ya ise kısa reseptörler de denmektedir. Kısa reseptörler böbrek, akciğer, koroid pleksus ve beyin kapillerde bulunup, sinyal üretimi için lazımlı tüm segmentleri taşımadıklarından sinyal iletim fonksiyonu azdır (Elias ve ark., 2012). Yuan ve ark. (2004) endometriyal kanser hücrelerinde leptin reseptörlerinin ekspresyonunu incelemiş endometriyal kanserli hastalarda serum leptin konsantrasyonlarının kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu araştırmacılar aynı zamanda endometriyumda "kısa" Ob-Ra reseptörünün ekspresyonunda önemli derecede azalma olduğunu belirttiler kanser. Bu reseptörün ekspresyonunun indüksiyonu, mitotik S fazının gecikmeli başlatılması nedeniyle kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe etti. Reseptör ekspresyonu ile endometriyal kanser hücrelerinin farklılaşması arasında güçlü bir korelasyon vardı ve bu nedenle "kısa" izoformun ifadesi, yüksek oranda diferansiye olmuş kanserlerde daha fazla idi (Mantzoros ve ark., 2011). Bu reseptörün ekspresyonunun indüksiyonu, mitotik S fazının gecikmeli başlatılması nedeniyle kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe etti. Reseptör ekspresyonu ile endometriyal kanser hücrelerinin farklılaşması arasında güçlü bir korelasyon vardı ve bu nedenle "kısa" izoformun ifadesi, yüksek oranda diferansiye olmuş kanserlerde daha fazla idi (Mantzoros ve ark., 2011). Leptinin tümörigenez üzerine etkisi de östrojene bağımlı meme kanserinde çalışılmıştır (Elias ve ark., 2012). BRCA1 gen mutasyonunu taşıyan meme kanseri hastalarında leptin düzeylerini belirgin olarak daha düşük bulmuşlardır (Petridou ve ark., 2002). Mantzoros ve ark. (1999) premenopozal meme kanseri olan 83 hastanın in situ leptin düzeylerinde 69 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulamadılar.

2.5.4. Leptin Ve Kanser

Önceki raporlarda mide, meme, yumurtalık ve prostat kanseri hücrelerinde leptinin büyüme uyarıcı etkisi tarif edildi. Bununla birlikte, çeşitli kanser hücrelerinin leptin tedavisine farklı bir yanıt verdiğini düşündüren pankreatik karsinomanın büyümesini inhibe eder. Yunanistan'daki endometriyal kanserlerle ilgili olgu kontrollü

bir çalışmada endometriyal kanser ile güçlü bir pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir ve dolaşımdaki leptin seviyeleri ile leptin reseptörünün endometriyal kanser patogenezinde muhtemel tutulumu arasında bir ilişki önerilmiştir. Bununla birlikte, endometriyum kanseri progresyonunda leptinin doğrudan rolü ve ilgili sinyal yollarının aydınlatılması asla çözülemedi. Yakın tarihli bir raporda, reseptörlerinin varlığına rağmen tüm yumurtalık kanseri hücreleri çizgilerinin leptin tedavisine yanıt vermediği gösterildi

2.4.5. Leptin ve Obezite

Obeziteyi durduran hormon olarak bilinmektedir (Romero-Gomez ve ark.,2003). Leptinde düşüş ya direnç oluşması MSH, CRH ve esas olarak NPY'e etkinin azalmasından fazla besin alımı ve enerji kullanımının azalmasına sebep olarak obeziteye yol açmaktadır.

Ob/ob leptin sentezinin bozuk olan farelerde fazla iştahdan obezite artmış ve diyabetes mellütüs gelişmiştir. Farelerde leptin sentezi normal olduğu halde leptine direnç geliştiğinden benzer tablo oluşmaktadır (Zhang ve ark.,1994). Ob/ob farelere leptin verilmesi iştahı baskımlarken db/db farelerde leptin direnci olduğundan bu etki görülmez.

İnsanlarda leptin geninde farelerdeki benzer bir mutasyon belirtilmesede, VKİ ve vücut yağ oranı arttıkça serum leptin seviyyesinde yüksek bulunmaktadır. Obezlerde leptin seviyyesi yüksek olsa da zayıflamakla azaldığı görülmüştür. Obez kadınlarda serum leptin konsantrasyonu erkeklerden daha yüksektir. Leptin seviyyesi obezlerde obez olmayan insanlardan 5 kat fazladır. BOS'da leptin seviyyesinin az yükselmektedir.

Şişmanlığa eşlik eden hiperleptinemi ve leptinin kendisi kanserdeki proliferatif süreci besleyen anjiyojenezin tanınmış uyarıcısıdır (Huang ve Li,2000). Son yıllardaki araştırmalar meme, endometriyum ve diğer organların tümörlerinin proliferatif süreçlerinde leptinin çok işlevli rolünü ortaya çıkarmıştır (Huang ve Li,2002; Petridou ve ark.,2002). Leptin ve insüline dokuların direnci serbest yağ asitleri seviyelerinin yükselmesine neden olur. Leptinin anjiogenezde de yer aldığı düşünülmektedir (Marti ve ark.,1999).Endometrium kanseri hormon bağımlı bir neoplazidir. Leptinin, androstendionun estrona dönüşümünü katalize eden bir enzim olan aromataz 2 'i aktive ettiği bilinmektedir (Huang ve Li,2000). Bu metabolik yol perimenopozal dönemde

yumurtalıkların salgı fonksiyonu durduğunda önem kazanır ve adrenal androstendion östrojenlerin estrojenin tek öncüsü haline gelir - periferik ekstrasgladüler süreçte androstendion'dan üretilen baş postmenopozal östrojen aromatzasyon büyük oranda yağ dokusunda gerçekleşir. Endometriyal kanserin bir risk faktörü olarak obezite, düzenli yağış miktarını azaltan ve dolayısıyla leptin seviyelerini düşüren düzenli fiziksel aktivite ile önlenebilir (Ando ve Catalano., 2012).

2.5.6. Leptin ve İmmün Sistem

Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. İnflamasyonda leptin konsantrasyonunun yükselmesi inflamasyonda rolü olduğunu düşündürür (Garcia-Gonzalez ve ark.,2002; Romero-Gomez ve ark.,2003). Ob/ob ve Db/db olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu belirtilmiştir. Özellikle hücre aracılı immün yanıtta bozukluk görölmüktedir (Garcia-Gonzalez ve ark., 2002). Leptin, monosit ve makrofajların proliferasyonunu artırır (Targonska-Stepniak ve ark., 2008). CD71,CD11c, CD11b, HLA-DR ve CD25'in ekspresyonları leptin ile artmaktadır (Wisłowska ve ark., 2007). Leptin makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve TNF- α , IL-6 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu artırır (Garcia-Gonzalez ve ark., 2002). Ob/ob farelerde makrofajların yeterli fagosite etmedikleri, leptin verilmesiyle normale döndüğu belirtilmiştir (Santos-Alvarezve ark., 1999). Leptin, polimorfonüveli lökositlerin (PMNL) oksijen radikalleri üretimini ve kemotaksisini stimüle eder. Natural killer (NK) ve T lenfositlerin diferansiyasyon, proliferasyon ve aktivasyonunu sağlar (Garcia-Gonzalez ve ark., 2002). Leptin yokluğu veya doğuştan leptin azlığı olan deney hayvanlarında ve insanlarda timusun küçüldüğu, lenfosit sayısının azaldığı ve lipopolisakkaritlerle oluşan sepsisin daha letal olduğu bildirilmiştir (Romero-Gomez ve ark., 2003).Th1 ve Th2 sitokin sentezini suprese ettiği gösterilmiştir. IL-2 ve IFN- γ düzeyini artırıp IL-4'ü baskılayarak Th1/Th2 dengede olmasında büyük rol alar (Santos-Alvarez ve ark.,1999). Leptinin ayrıca CD4+T hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Matarese ve ark., 2005). VKİ artışı plazma leptin konsantrasyonu ile birlikte Th1 aktivitesinde artırmaktadır. Az beslenme leptin konsantrasyonunu etkileyerek immün cevabı değişebilir.

Plazma leptin tamamen vücut yağ oranı ile bağlantılı değildir. Açlık zamanı yağ dokusu çok azalmadan leptin konsantrasyonunun azalması ve gıda aldıkda yağ

depoları dolmadan leptin konsantrasyonunun artmasıdır. Beslenmesi bozulmuş deneylerde leptin verilmesi sonrası immün cevap normale döner (Targonska-Stepniak ve ark., 2008).

Damar endotelinde leptin reseptörlerinin varlığı ve leptinin anjiyogenezi artırdığı belirtilmiştir (Garcia-Gonzalez ve ark., 2002). Leptin endotel hücrelerde spesifik reseptörleri ile NO sentezini artırır (Garcia-Gonzalez ve ark., 2002). Ob/ob farelerde gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında bozulma görülmüştür (Targonska-Stepniak ve ark., 2008). Leptin, bir tek yağ dokusu ile orantılı olarak iştahı düzenleyen düzenleyen bir hormon değil, aynı zamanda bir çok etkisi olan sitokindir (Bokarewa ve ark., 2003).

2.6. Rezistin

2.6.1.Keşfi ve Keşif Öyküsü

Resistin like moluceles (RELM) protein ailesinin üyesidir. Üç üye içeren RELM proteinlerin c-terminalinde sisteinden zengin bölge bulunmaktadır. RELM aile üyelerinin;

1. RELM α alerjik olaylarda
2. RELM β kolon tümöründe
3. Rezistin insulin direnci ve obezite

ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Rezistin thiazolidinedionların (TZD) mekanizması araştırılırken bulunmuş bir proteindir. Rezistin adı insulin direnci ile bağlantılı olduğundan verilsede FIZZ3, ADSF, RELM-, FIZZ1, Retn1 gibi isimleri bulunmaktadır. Moleküler ağırlığı 12kD dur. Geni 19.kromozomdadır (Chen ve ark.,2004). Beyaz yağ dokusundan rezistin kahverengi yağ dokusa oranla daha fazla salgılanmaktadır (Banerjee ve ark., 2001). İki farklı grup çalışmaları zamanı bulmuştur(Fain ve ark.,2003). Steppan ve ark. 1998 yılında FIZZ1 olarak rezistin benzeri proteini ayırmışlar.

Holcomb ve ark. (2000) yılında akciğer inflamasyonu ile bağlantılı FIZZ3 protein olarak bulmuştur. Besin verilerek oluşturulan obez farelerde serum düzeyleri artmıştır. Ob/ob ve db/db farelerdede serum düzeyi yüksek bulunmuştur.

İnsulin direnci ve obez hayvanlarda rezistin konsantrasyonunun artması bu proseslerde fonksiyonu olduğun düşündürmüştür (Patel ve ark.,2003). Obez farelerde rezistin anti-rezisitn antikorlarla nötralize edilmiştir. Bu farelerde glikoz toleransı ve insulin duyarlılığı artmıştır. Normal farelere rezistin verilmesi glukoz intoleransını uyardığı ve kandainsulin konsantrasyonunu artığı belirtilmiştir (Yura ve ark.,2003). Hiperglisemi rezistin sekresyonunu artırır, insulin ve İGF yağ hücresi rezistin gen ekspresyonun baskılar (Chen ve ark.,2003). Rezistin insulinin yağ dokusu glukoz alımın nötralize eder (Rea ve Donnelly ve ark.,2004) Hayvan çalışmalarında rezistinin proinflamatuvar sitokinleri upregule edip, inflamasyonu uyardığı belirtilmiştir. Rezisitnin esas hedef organı kara ciğerdir. Rezistin kara ciğerde insulin direncine neden olur (Fain ve ark.,2003). Kasta serbest yağ asit alımını azaltarak insülin direncine katkıda bulunmaktadır (Minn ve ark.,2003).

Kemirgenlerde adiposite spesifik olmasına rağmen, insanlarda bu hormon çoğunlukla makrofajlarda bir enflamatuvar molekül olarak eksprese edilir (Jiang ve ark.,2014). Rezistin plazmada monomer, dimerler, ve hegzamerler şeklinde bulunur. Resistin, resistin benzeri moleküllerin, inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu ile bağlantılı gizli proteinlerin küçük bir ailesinin kurucu üyesidir (Holcomb ve ark.,2000). Bu proteinlerin bir kaç karakteristik özelliği vardır. Birincisi globüler c-terminal ucunda 10-11 sistein içeren sisteinden zengin bölge. Bu sisteinler kendi aralarında 5 disülfür köprüsü oluşturur (Patel ve ark.,2003). Bu karboksi-terminal globüler alanın, resistin reseptörünün bağlama bölgesini olduğu bildirilmiştir (Lee ve ark.,2014). Disülfür ve non-disülfür bağlar ayrıca, rezistin dimerler, ve hegzamerler oluşturmasında da önemli görünmektedir (Banerjee ve Lazar, 2001; Patel ve ark.,2003). Dolaşımdaki resistinin düşük molekül ağırlıklı ve yüksek moleküler ağırlıklı formları arasındaki karşılıklı dönüşüme katılan faktörler ve mekanizmalar henüz belirlenmemiştir, bunların biyolojik aktivitesi ve doku seçiciliği ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Karşıt işlevleri olmasına rağmen, resistin ve adiponektin benzer yapı ve davranışlara sahiptir.

Önerilen ortak üç boyutlu yapılarına rağmen, fare ve insan resistin arasındaki farklılıklar, protein ve genomik seviyelerde gösterilmiştir (Yang ve ark.,2003). Fare rezistini, 20 amino asitlik bir sinyal sırası içeren daha öncül olarak sentezlenen 94 amino asitten oluşan 11 kDa'lık bir polipeptiddir. İnsan rezistini 108 amino asitten oluşan moleküler ağırlığı 12.5 kDa olan proteindir. İnsan ve fare rezistini yalnızca%

59 sekans özdeşliğini paylaşır. Genomik seviyede, resistin (Retn) kodlayan gen farelerde kromozomun 8A1 bölgesinde ve insanda insülin reseptör genine yakın olan kromozomun 19p13.3 bölgesindedir. Genomik organizasyonlarının analizi, büyük farklılıklar ortaya çıkarıyor, düşük dizi kimliği dahil (DNA ve mRNA düzeylerinde sırasıyla% 46.7 ve% 64.4), fare geni insan geninden yaklaşık üç kat daha fazla büyüktür ve çok sayıda düzenleyici sekansın bulunduğu 3'UTR bölgesindeki çok büyük bir intronun insan genindeki delesyonu ile belirgin biçimde farklılaşan promoter bölgelerini içerir (Schwartz ve ark.,2011). Fare adipositleri ve insan immün hücrelerinde resistin ekspresyonundaki ve regülasyonundaki değişiklikleri sürdürebilmedeki bu farklılıkların önemi açık bir şekilde ortaya konmaya devam etmektedir.Bu şekilde, insan genindeki peroksizom proliferatör aktifleştirilmiş reseptör gama bağlama bölgesinde kayıp farelerde resistin geninin adiposit spesifik ekspresyonunda rol oynadığı düşünülmüştür (Singh ve ark.,2010). Son zamanlarda, genellikle hedef genlerin 3'UTR bölgelerine bağlanan ve RNA translasyonunu inhibe eden kısa kodlanmamış RNA'lar olan birkaç miRNA'nın ifadesi, glikoz homeostazi, adipogenez ve beyaz yağ dokusu inflamasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Eken ve ark.,2013). Bu miRNAlar arasında, miR-492, özellikle resistin ekspresyonuyla bağlantılıdır (Zhu ve ark.,2014). Fare ve insan genlerinde farklı 3'UTR bölgelerinin varlığı, resistin ekspresyonunun miRNA aracılı diferansiyel regülasyonu için potansiyel bir hedef olabilir.

Yoğun araştırmalar salgılanmış dolaşımdaki resistinin, endokrin, parakrin ve otokrin mekanizmalar yoluyla pleiotropik biyolojik etkiler gösterebileceği tespit etdi. Rezistinin birçok doku ve hücreye etki ettiği bildirildi ve bu da Rezistinin potansiyel olarak geniş bir fizyolojik ve patolojik olaylarda rol aldığını gösteriyor. Klinik olarak rezistinin kardiyovasküler sistem işlevinde, kanser gelişiminde ve metastazda gösterilmesi ve bu etkileşimlerin açıklığa kavuşturulması rezistin aksiyon mekanizmaları hakkında ayrıntılı bilgi gerektirir. Ne yazık ki, bu mekanizmalar ve rezistin reseptörü, tam olarak anlaşılammıştır. Son birkaç yıldır farklı deneysel yaklaşımlar kullanarak dağınık sonuçlar bildirilmiştir. TLR'ler, çeşitli ligandları tanıyan ve çeşitli enflamatuvar proteinlerin sentezlenmesine aracılık eden reseptörlerdir (Tarkowski ve ark., 2010; Jamaluddin ve ark.,2013). Benomar ve arkadaşları ayrıca

TLR4' ün hipotalamustaki resistin için "in vivo" reseptör olduğunu ve sıçanlarda pro-inflamatuar yolların ve insülin direncinin aktivasyonunu sağladığını önermişlerdir.

İnsülin sensitivitesi ve glukoz transport üzerinde etkisi olan yeni bir yağ dokusundan salgılanan sitokin olarak ilk tarifinden beri resistin obezite-insülin direncinin patojenik diziliminin arkasında açıklanmama nedeniymiş gibi gösterildi (Shuldiner ve ark.,2001).Bununla birlikte, şimdiye kadar, hiper resistineminin insanlarda insülin direncine bağlı olup olmadığı büyük ölçüde tartışmalıdır. Çok sayıda klinik çalışma obez yetişkinlerde ve çocuklarda resistin ile insülin direncinin ilişkisini incelemiş ve bu alanda bir çok değerlendirmeler yayınlanmıştır (Haluzik ve ark.,2006; Barnes ve ark., 2009).Bazı başlangıç çalışmaları, resistin düzeyleri ile obezite veya insülin direncinin arasında pozitif korelasyon bildirmiş olsa da (Degawa-Yamauchi ve ark.,2003;Azuma ve ark.,2003), daha sonra diğer gruplar, obezite, insülin direnci veya tip 2 diabetes mellitusta resistin düzeylerindeki değişiklikleri tespit edemediler (Lee ve ark., 2003; Gerber ve ark., 2005). Gerber ve ark. çocuklarda resistin düzeylerinin pubertal gelişme ile ilişkili olmadığını bildirerek, çocuklarda resistin düzeyinin hormonal faktörlerin etkisinde olduğunu göstermiştir (Gerber ve ark., 2005). Önceki çalışmalar, serum resistin düzeylerindeki varyasyonun % 70'ine kadarının genetik faktörlerden kaynaklanabileceğini de bildirmektedir (Menzaghi ve ark.,2006). Retn genindeki spesifik nükleotid polimorfizmlerinin obezite, insülin direnci ve Tip 2 diyabetes mellütüs ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Azuma ve ark., 2004; Hivert ve ark., 2009). Bununla birlikte, tanımlanan gen varyantları, tüm çalışma grupları arasında tutarlı bir şekilde ilişkili değildir (Gouni-Berthold ve ark.,2005). Klinik çalışmalarda gözlemlenen tutarsızlıklar örneklem büyüklüğü, etnik köken ve hastalık durumundaki farklılıkları yansıtabilir (El-Shal ve ark.,2013). Japonyada yapılan kohort çalışmaları, transkripsiyon faktörüne spesifik protein 1 için kritik bağlanma alanları içeren ve birçok genin ekspresyonunu düzenleyebilen resistin promotör bölgesindeki -420 C / G (rs1862513) polimorfizm üzerine odaklanmıştır (Osawa ve ark.,2004). Vücut yağı (özellikle visseral yağ), insülin yanıtı ve Tip 2 diyabetes mellütüs arasında bir korelasyon tanımlanmıştır. Bununla birlikte, başka bir çalışma, Retn -420 C / G polimorfizm ile Tip 2 diyabetes mellütüs riski arasında herhangi bir ilişki göstermedi (Wen ve ark., 2013). Çeşitli yayınlanmış çalışmalar arasındaki büyük tutarsızlık daha

fazla araştırmayı gerektirse de, resistin'in belirli durumlarda insülin direnci için bir biyobelirteç veya katkıda bulunduğu düşünölmektedir.

2.6.2. Resistin ve Kanser

Obezite ile ilişkili eşlik eden hastalıklar arasında malignite, son yıllarda geniş epidemiyolojik ve klinik bulgularla ortaya çıkmıştır. Epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen sonuçlar obezite ile başta gastrointestinal sistem (özofagus) (Massl ve ark., 2014) karaciğer (Alzahrani ve ark.,2014), safra kesesi ve kolorektum (Nakajima ve ark., 2010), meme (postmenapozal) (Dalamaga ve ark., 2013), endometrium (Hlavna ve ark., 2011) ve böbrek (renal hücre) (Renehan ve ark., 2008) olmak üzere çeşitli kanserlerdeki artmış insidanslar arasında bir ilişki olduğunu gösterdi.

Bilinen diğer faktörlere ilaveten, yağlanmanın değişimi karsinogenezi potansiyel bir rol oynayabilir. Bununla birlikte, adiposit-tümör hücre etkileşimleri nasıl olduğunu ve obezitenin kanseri yönlendirdiği altta yatan mekanizmaları tamamen aydınlatılamaz (Loui ve ark.,2013). Bazı kanıtlar, bireysel organları çevreleyen yağın, parakrin bir şekilde tümör gelişimini veya ilerlemeyi etkileyebileceğini önermektedir (Donohoe ve ark.,2011). Bununla birlikte, obezite aynı zamanda kronik sistemik inflamasyon veya tümörigenezin lehine olabilecek değişen immünolojik durumlar gibi sistemik değişikliklere neden olur (Rimos-Nino ve ark.,2013).

Adipokinler adiponektin, leptin ve resistin otokrin ve parakrin hücre sinyalizasyonunda rol alır ve kanser bařlanęıcı, ilerleme, gerileme ve kalıcılığın temas mekanizmalarına yeni bakış açıları sağlayabilir. Bunların arasında resistin, kanser patofizyolojisinde tanı ve prognozla ilgili önemli bir belirteç olarak ortaya çıkmaktadır (Dalamaga ve ark.,2014). Resistin, obezite ile tetiklenen inflamatuvar süreçler ile kanser gelişim arasındaki bağlantı olarak önerildi (Denese ve ark.,2012).

Bu işleme birkaç mekanizma dahil olabilir. Resistin, TLR4 reseptör stimölasyonu gibi kanser teşvik eden makinelerin önemli bileşenleri olan spesifik sinyal yollarını uyararak doğrudan kanser hücreleri üzerinde etki yapabilir (Loui ve ark.,2013). Dahası, leptin'e benzer şekilde, resistin, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve MAPK yollarının aktivasyonunun aracılık ettiği hücre proliferasyonunu indükleyerek kanser ilerlemesini artırabilir (Kim ve ark.,2011). Aynı zamanda, NF-κB yolağı yoluyla enflamasyon yanıtlarını düzenleyerek dolaylı olarak da etkide bulunabilir. Resistin, karsinogenezin başlatılması, terfi ettirilmesi ve progresyonunda doğrudan rol oynayan

pro-inflamatuar genlerin aktivasyonuna yol açan NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla iltihaplanmayı kansere bağlar (Hove ark.,2013).

Rezistin bağlı inflammatuar mediatörlerin üretimi, kronik enflamasyonun prokarsinojenik etkilerini artıran kısır bir daire oluşturur. NF- κ B, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokin genlerinin transkripsiyonunu indükler. IL-6, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve metastazını uyaran ve tümör hücrelerinde antiapoptotik ve anjiyojenik proteinleri upregüle eden Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK /STAT) ve MAPK yollarını indükler. TNF- α ayrıca kanser anjiyogenezi, metastaz ve hücre sağkalımı, büyüme ve farklılaşma ile ilişkilendirilmiştir (Hursting ve ark.,2012).

Aktif inflammatuar / immün hücreler, inflamasyona dayalı karsinogenez sırasında kimyasal efektör olarak işlev görebilen ROS ve reaktif azot türlerini üretirler (Waters ve ark.,2013). Genetik materyalin ve kanser hücresinin başlatılmasının geri dönüşsüz değişikliklerine neden olabilirler. Oksidatif stres, DNA hasarına yol açar; bu da, değişimler, genom değişkenliği, epigenetik olaylardaki değişiklikler ve daha sonra uygun olmayan gen ifadesi ile sonuçlanır. Hücrenin proliferasyonunu, apoptoza direnci, neovaskularizasyonu, invazyonu ve metastazı başlatarak ve bunları teşvik ederek karsinogenezi indükler (Reuter ve ark.,2010). Aslında, ROS'un atipik protein kinaz fosfatidilinositol 3-kinaz / protein kinaz B (PI3K / Akt), fosfolipaz C-g1, protein kinaz C, NF- κ B ve JAK / STAT yollarını aktive ettiği gösterilmiştir (Son ve ark.,2013).

Buna ek olarak, resistin hücre adhezyon moleküllerinin korunması ve teşviki suretiyle kanser yayılımını teşvik eder, bu sayede metastaz sürecinde özellikle kritik olan hücreler arasındaki etkileşimi kolaylaştırır (Yang ve ark.,2014).

Üstelik, pro-anjiyojenik proteinleri indükleyerek, resistin tümör anjiyogenezisini ve tümör progresyonunu da etkiler. Belirli hedefler, PI3K / Akt'e spesifik protein 1 vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunun indüklenmesidir (Pang ve ark.,2013) ve hem neovaskularizasyon, hücre invazyonu ve metastaz için önemli olan matris metaloproteazlar ekspresyonundaki artış (Filková ve ark.,2009).

Bu deneysel bulgular, tiyazolidindionların (bilinen resistin inhibitörü) alınmasının kanser insidansının düşmesi ile ilişkili olabileceğini gösteren epidemiyolojik verilerle korelasyon göstermektedir (Govindarajan ve ark.,2007).

2.7.Adiponektin

2.7.1.Keşfi ve Keşif Öyküsü

Ağırlıklı olarak beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan bir 244 amino asitli protein olan adiponektin, (adipoQ (Hu ve ark., 1996), Acrp30 (30 kDa'nın adiposit kompleman ile ilgili proteini) (Scherer ve ark., 1995), apM1 (yağ en bol gen transkriptinin gen ürünü -1) (Maeda ve ark., 1996) ve GBP28 (jelatin-bağlayıcı protein-28) (Nakano ve ark., 1996)) 1990'ların ortalarında dört farklı araştırma grubu tarafından hemen hemen eş zamanlı olarak keşfedildi. 1995'te Scherer ve ark. (1995) ilk izole edilmiş adiponektin cDNA'yı fare adiposit hücre çizgisi 3T3-L1'den almış ve kompleman protein ailesine benzerliği nedeniyle Acrp30 olarak adlandırmıştır. Bu kısa sürede Hu ve ark. (1996), tarafından doğrulanmıştır. Hem Acrp30 hem de AdipoQ, farelerde adiponektin kullanırken hala kullanılmaktadır (Chandran ve ark., 2003). Buna paralel olarak, Maeda ve ark. (1996), insan adipoz dokusunda bulunan en bol transkript olan insan adiponektin cDNA'sını tanımladı ve apM1 olarak adlandırdı. Son olarak, yüksek afiniteli kromatografi kullanılarak, adiponektin, plazmadan Nakano ve ark. (1996) tarafından 28 kDa'lık bir jelatin-bağlayıcı protein olarak (GBP28) saflaştırılmıştır. 1999'da Arita ve ark. (1999) adiponektin adını vermeye karar verdi çünkü gen ürünü yağ dokusuyla sentezlenen bir matris proteini olduğu tahmin edildi. Günümüzde en çok kullanılan ad "adiponektin" dir.

Adiponektin genişleyen C1q / TNF protein ailesine aittir. Son zamanlarda adiponektin ile benzer bir yapı paylaşan CTRP (C1q / TNF ile ilgili protein) 1-7 olarak adiponektin paralogları ailesi tanımlanmıştır (Wong ve ark., 2004). İlginç olarak, bu paraloglar, farklı fare dokularında her yerde eksprese edilir ve adiponektin (mCTRP2) ile benzer biyolojik aktivite gösterirler ve muhtemelen adiponektin için ek biyolojik mekanizmaları gösterirler (Wong ve ark., 2004). Yamauchi ve ark. (2003) fare ve insan adiponektin reseptörleri ilk kez izole edildi ve tanımlandı ve bu nedenle bu yağ dokusu hormonunun birkaç özelliğine sahip olduğu bilgisi değişti. Son olarak, T-cadherin

(CDH13 olarak da bilinir) potansiyel bir üçüncü adiponektin reseptörü olarak tanımlandı (Bogan ve ark., 2004).

Bir 244-amino asit polipeptidi kodlayan adiponektin geni, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimi konusunda duyarlılıkla ilişkili bir bölge olan kromozom 3q27'de bulunur (Takahashi ve ark., 2000). Takahashi ve ark. (2000), üç ekson ve iki introndan oluşan adiponektin geninin yapısını kapsamlı bir şekilde tarif etmiştir. Adiponektin geninin polimorfizmleri, adiponektin işlevindeki değişiklikler ve önemli klinik koşullarla ilişkili olabilir. Nitekim, kodlayıcı bölgedeki ve çevresindeki sekansdaki çeşitli tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) farklı prevalans, ilişki derecesi ve insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi, ve kanser (Takahashi ve ark., 2000; Menzaghi ve ark., 2002).

Adiponektin esasen beyaz yağ dokusunda ve daha düşük konsantrasyonlarda kahverengi yağ dokusunda sentezlenir (Paz-Hilfo ve ark., 2011; Scherer ve ark., 1995). Diğer dokularda da, iskelet kasında (Delaigle ve ark., 2004), karaciğerde (Kaser ve ark., 2005), kolonda (Fayad ve ark., 2007), kalp dokusunda (Pinheiro ve ark., 2005), tükürük bezlerinde (Katsiogiannis ve ark., 2006), kemik iliğinde (Brochu-Gaudreau ve ark., 2010), fetal dokuda (Brochu-Gaudreau ve ark., 2010), plasentada (Chen ve ark., 2006), beyin omurilik sıvısı (Kusminski ve ark., 2007) ve anne sütü (Bronsky ve ark., 2006) muhtemelen yağ dokusuna kıyasla çok düşük miktarda adiponektin sentezlemektedir. Adiponektinin çeşitli dokularda eksprese edilmesi, adiponektin için muhtemel bir parakrin / otokrin tamamlayıcı rolü gösterebilir.

2.7.2. Adiponektin Yapısı

Adiponektin, adiponektin (Simpson ve ark., 2010) ile karşılaştırıldığında bir antagonistik etki gösteren VIII, X, tamamlayıcı faktör C1q ve TNF- α kolajeniyle homoloji paylaşmaktadır. Yapısal olarak, adiponektin (244 amino asit) dört farklı alan içerir: bir amino terminal sinyal peptidi, ardından bir tür spesifik değişken alan, bir kollajen benzeri bölge, adiponektin reseptörlerine bağlanan ve tamamlayıcı faktör C1q'ye benzer ve TNF- α nın (Simpson ve ark., 2010) trimerik topolojisine benzeyen karboksil terminal globüler domain.

Adiponektinin adiponektin kolajen benzeri bölgesi proteinin disülfür bağı yoluyla ve yüksek molekül ağırlıklı (HMW) kompleksinin oluşumu için önemli olan dört korunmuş lizin tortusunun hidroksilasyonu ve glikosilasyonu yoluyla oligomerleşmesine izin verir (Fisher ve ark., 2005). Adiponektinin posttranslasyonel modifikasyonları (yani, glikosilasyon, sialilasyon, vb.), aktivitesinin kritik belirleyicileri ve reseptörlerine bağlanmaktadır (Simpson ve ark., 2010). Örneğin, adiponektinin kolajenöz bölümündeki dört lisinin glikosilasyonu ve hidroksilasyonu, subfizyolojik olarak insülin konsantrasyonlarının hepatositlerde glikoneogenezisi inhibe etme kabiliyetini arttırmaya katkıda bulunur (Wang ve ark., 2002).

Adiponektin salgılamadan önce trimerler, hegzamerler ve multimerleri oluşturmak üzere oligomerizasyondan geçirilen tek bir altbirim olarak sentezlenir. Adiponektinin monomerik formunun sadece dolaşımda henüz tespit edilmediği için adipositte mevcut olduğu düşünülmektedir (Chandran ve ark., 2003). Diğer kollajen- alan proteinlerine benzer şekilde, dolaşımdaki adiponektinin temel formu trimerdir (Brochu-Gaudreau ve ark., 2010). Adiponektin trimerler, üçlü helis, kollajenöz bölgeler ile globüler kafa alanları arasındaki hidrofobik etkileşimler arasındaki kovalent etkileşimlerden oluştuğunda üretilir (Shapiro ve ark., 1998). Trimer (düşük molekül ağırlıklı (LMW)) kompleksleri kolajen bölgelerinden hegzamere (orta moleküler ağırlık) ve son olarak da HMW'nin multimerlerine bağlanabilir (Wang ve ark., 2006).

Adiponektinin en az üç farklı ve sabit izoformu *Escherichia coli* veya kültürlenmiş memeli hücrelerinden insan (Peake ve ark., 2005) ve fare (Tsao ve ark., 2002) plazmasından izole edildi. Özellikle insan plazmasında adiponektin tam uzunluktaki (fAd) versiyonunda ve ya fAd'in proteolitik bölünmesiyle üretilen daha küçük bir parça olan 110 amino asitten oluşan ve proteinin globüler alanına (gAd) tekabül eden şekilde bulunur. Çoğu aktif adiponektin, plazmada tam uzunlukta veya HMW adiponektin şeklinde görüldüğü halde, LMW ve gAd de muhtemelen düşük yarı ömrü nedeniyle düşük konsantrasyonlarda bulunur (Pajvani ve ark., 2003).

HMW izoformu, hormonun biyolojik açıdan aktif formu olabilir (Fisher ve ark., 2005) ve insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir; Bununla birlikte, total adiponektin tarafından bildirilen ek öngörme değeri, grupta gösterildiği gibi, insanlarda azdır (Heidemann ve ark., 2008). HMW

adiponektin, toplam adiponektinden postload glikoz konsantrasyonları ile daha yakından ilişkili olabilir (Fisher ve ark., 2005) ve toplam adiponektin ile HMW oranındaki değişiklikler, insanlardaki tiazolidindion tedavisi esnasında insülin duyarlılığında iyileşme ile korelasyon gösterirken toplam adiponektinde değişiklikler görülmemiştir (Pajvani ve ark., 2004) . Adiponektinin küre şeklindeki kısmı, en azından farelerde serum glikoz ve serbest yağ asidi düzeylerini düşürmede fAd kadar etkili gibi gözükmektedir (Berg ve ark., 2001).

Yakın tarihli araştırmalar, çeşitli adiponektin multimerlerin farklı hedef dokulara ve/veya farklı biyolojik etkilere sahip olduğunu önermektedir (Tsao ve ark., 2002; Ruan ve ark., 2003). HMW izoformu adiponektinin karaciğer (Trujillo ve ark., 2005), endotel hücreleri (Ouchi ve ark., 2004) ve iskelet kasında (Hada ve ark., 2007) etkilerinin çoğuna aracılık edebilir. Dahası, adiponektinin HMW izoformu, proinflamatuvar etkilerinden sorumlu kabul edilirken LMW izoformu, antiinflamatuvar etkilerinden sorumludur (Tilg ve ark., 2006). Her ne kadar yukarıda belirtilenler, adiponektin izoformlarını kendi eylem ve işlevlerini incelerken dikkate almaya ihtiyaç olduğunu vurgulamış olsa da, daha önce, tüm vücut insülin duyarlılığı açısından, total ve HMW adiponektin, prediktif değerlerinde önemli bir fark olmaksızın, iyi nispet göstergeleri olduğunu göstermiştik (Blüher ve ark., 2007). Adiponektinin diğer fizyolojik fonksiyonlarıyla ilişkili olarak total adiponektin ile HMW ölçümünün göreceli değeri tam olarak aydınlatılacaktır.

2.7.3. Adiponektin Reseptörleri

Adiponektin, birçok reseptöre bağlanır. Şimdiye kadar, üç adiponektin reseptörü tanımlandı: AdipoR1 ve AdipoR2 ve cadherin ailesine benzeyen bir reseptör (Kaser ve ark., 2005; Fayad ve ark., 2007). İki klasik adiponektin reseptörü yapısal olarak çok ilişkili çünkü protein dizilimi %67 kimliğini paylaşıyor ve ayrıca insanlar ve fareler arasında %95 benzerlik paylaşan oldukça korunmuş. Bu farklı adiponektin reseptörlerinin varlığı organizmadaki farklı adiponektin doku spesifliklerine ve çeşitli adiponektin izoformlarına farklı afinitelere hizmet eder. İki farklı reseptör izoformu olan AdipoR1 ve AdipoR2, G proteinine bağlı reseptör ailesinin topolojisine aykırı olarak dahili N-terminal ve harici C-terminal bölgelerine sahip yedi-transmembran proteinlerdir (Yamauchi ve ark., 2003).

AdipoR1 ve AdipoR2 hem homo- hem de heteromültimerler oluşturabilir ve adiponektin ile yağ asidi oksidasyonuna ve glikoz alımına aracılık ettiği iyi bilinir (Tilg ve Mochen, 2006). AdipoR1, gAd için yüksek afiniteye ve fAd için düşük afiniteye sahiptir ve iskelet kası ve endotel hücrelerinde her yerde fakat bol miktarda bulunur. AdipoR2, her iki adiponektin formuna ara afiniteye sahiptir ve çoğunlukla karaciğerde eksprese edilir (Kadowaki ve ark., 2005). Her iki reseptör de pankreatik β -hücreleri (Chinetti ve ark., 2004) ve kanserli hücreler de dahil olmak üzere hemen hemen her dokuda tespit edilmesine rağmen genellikle bir veya diğer reseptör geçer.

Klasik adiponektin reseptörleri, önemli bir hücre metabolizma hızı kontrol noktası olan aşağı doğru hedef AMP-aktive protein kinazı (AMPK) etkiler. Reseptörlerin ekspresyonu, insülin seviyeleri ile korelasyona girer ve özellikle diyabetin fare modellerinde, özellikle iskelet kası ve yağ dokusunda azaltılır (Tsuchida ve ark., 2004). Bu nedenle, AdipoR1/R2 ifadesi, fizyolojik (yani, açlık ile birlikte artış, beslenme ile azalma) ve patolojik koşullar altında in vivo plazma insülin seviyeleri ile ters orantılıdır (Tsuchida ve ark., 2004). Obezite, Adipo R1/R2 ekspresyonunu düşürdüğünü ve dolayısıyla adiponektin duyarlılığını azalttığını ve bu da insülin direncinin kısır döngüsüne yol açtığını ortaya koymaktadır (Ouchi ve ark., 2000). Fiziksel aktivite adiponektin reseptörlerini (Blüher ve ark., 2006) kas ve yağda (AdipoR2 mRNA ekspresyonu) düzenler ve dolaşımdaki adiponektini artırır, bu da adiponektin hormonal sisteminin insülin direncinde egzersizle ilişkili iyileşmelere aracı olabileceğini düşündürür (Blüher ve ark., 2007). Yaşlanmanın ve yüksek yağ beslemesine maruz kalınma artmış adiponektin düzeylerini düzenler ve adiponektin reseptörlerinin ekspresyonunu artırır (Bullen ve ark., 2007). Farelerde diyetle indüklenen obezitenin, daha önce azalmış adiponektin ilişkili olabileceğini bildirilmiş yüksek yağ diyetine ve yüksek leptin ve insülin düzeyleri de dahil olmak üzere metabolik sendromun gelişimine yanıt olarak azalmış toplam adiponektinin ana nedeni olabilir (Bullen ve ark., 2007). Adiponektin ve adiponektin reseptör düzeylerinin ilerleyici artan adipoziteye paralel olarak artar, bu farelerin metabolik sendromda yüksek yağlı bir diyet maruziyetinin erken safhalarında insülin direncinin gelişimini önlemeye çalıştıkları telafi edici bir mekanizmayı temsil edebilir ve bu, biyolojik süreçte bir ara basamak olduğunu gösterir. Blüher ve ark. (2004) Leptin ve melanokortin agonistlerinin farelerde AdipoR1 / R2 ekspresyonunu değiştirdiklerini de göstermiştir.

Adiponektin reseptörlerinin azaltılmış ekspresyonu leptindeflu ob / ob (Tsuchida ve ark., 2004) ve db / db (Inukai ve ark., 2005) farelerde ve aynı zamanda fa / fa Zucker sıçanlarında iskelet kası ve yağ dokusunda rapor edildi ve leptinin adiponektin reseptörü ekspresyonunu düzenleyebileceğini gösterdi. Blüher ve ark. (2008) leptin benzeri etkilere sahip bir ilaç olan siliyer nevrotrifik faktörün, kas ve karaciğerde serum adiponektin ve AdipoR1-mRNA ekspresyonunu belirgin şekilde arttırdığını ortaya koydu. Adiponektin ve adiponektin reseptörlerinin değişen seviyeleri, siliyer nörotrofik faktörün diyetle indüklenen obez farelerde insülin duyarlılığını arttırdığı etkisinin altında yatabilir (Blüher ve ark., 2008). Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör- α (PPAR- α) ve PPAR- γ adiponektin reseptör ekspresyonunu adipoz dokuda ve kültürlenmiş adipositlerde düzenler, fakat kültürlenmiş miyositlerde kontrol etmemektedir (Kaltenbach ve ark., 2005).

Son kanıtlar, adiponektin reseptörlerinin, iltihaplanma, hücre büyümesi ve hayatta kalmanın anahtar mediatörleri olan seramidin ve antiapoptotik sfingozin 1 fosfat (S1P) dengesinin fizyolojik düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür (Holland ve ark., 2011). Progesteron ve adiponektin Q reseptör ailesine ait AdipoR1 ve AdipoR2, seramidaz aktivitesini artırır (Villa ve ark., 2009). Seramid ve glukosilceramid'in aşırı birikimi, insülin direnci, ateroskleroz ve lipotoksik kalp yetmezliği gibi bir çok metabolik süreçte rol oynamıştır (Holland ve ark., 2011). Adiponektin klasik reseptörleri vasıtasıyla seramid seviyelerini düşürür. Aksine, fosforile sfingoid baz S1P, proliferasyonun güçlü bir indükleyicisini ve apoptoz inhibitörünü temsil eder (Takabe ve ark., 2008).

Klasik olmayan bir üçüncü potansiyel adiponektin reseptörü, T-Cadherin'dir ve Hug ve ark. (2004) tarafından izole edilmiştir. T-Cadherin, hücre adezyonunda ve kalsiyum aracılı hücre-hücre etkileşimleri ve sinyallemede önemli bir rol oynayan endotel ve düz kas hücrelerindeki bir hücre yüzeyi reseptörüdür (Hug ve ark., 2004). T-Cadherin de tümörle ilişkili endotel hücrelerinde eksprese edilmiştir (Hebbard ve ark., 2008), bu da adiponektinin endoteli doğrudan etkileyebileceğini gösteriyor. HMW ve heksamerik adiponektin T-cadherin için önerilen bir ligandı; Bununla birlikte, insanlardaki patofizyolojik önem henüz tam olarak anlaşılammıştır. Hug ve ark. (2004), Tcadherin'in hepatositlerde değil C2C12 myoblastlarda adiponektini

bağlayabileceğini bildirmiştir. T-cadherin, sinyal iletiminde ihtiyaç duyulan bir hücre içi alana sahip olmadığından adiponektin bağlanması veya adiponektin sinyal iletimine müdahale etmek için AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri ile rekabet ederek bir ortaklayıcı olarak hareket edebileceğine inanılmaktadır (Lee ve ark., 2008). Kanser patofizyolojisinde benzer etkileşimlerin önemi tam olarak açıklığa kavuşturulamamaktadır.

Çeşitli tümör hücre çizgileri, adiponektin reseptörlerini ifade eder; bu, adiponektinin reseptörlerinden sinyal göndererek bu hücrelere muhtemelen doğrudan etkilerde bulunabileceğini düşündürür. Adiponektin reseptörleri meme, prostat, hepatoselüler, gastrik ve kolon karsinoması, pankreas adenokarsinomu ve akciğer kanseri gibi malign dokularda bol miktarda bulunurlar (Wu ve ark., 2012). Kanserli hücrelerdeki adiponektin reseptörlerinin fonksiyonel önemi henüz açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen, adiponektin reseptörlerinin aktivasyonunun kanser hücre hatlarının çoğalmasında in vitro olarak sınırladığı kanıtlanmıştır (Kim ve ark., 2010).

2.7.4. Adiponektin Sinyal Yolakları

Adiponektin, çoğunlukla AMPK reseptörlerine bağlandığında, aynı zamanda memelilerin rapamisin hedefi (mTOR), nükleer faktör- κ B (NF- κ B), c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve sinyali bağlarken birkaç hücre içi sinyalleme yolunu aktive eder transdüser ve transkripsiyon aktivatörü (STAT3) (Miyazaki ve ark., 2005). Bununla birlikte, çok yeni bir çalışma adiponektinin, özellikle pankreatik β -hücrelerinde, hepatositlerde ve kardiyomiyositlerde AMPK'dan bağımsız olarak AdipoR1 ve AdipoR2 aktivasyonunun aracılık ettiği hücre seramid düzeylerinin azaltılması yoluyla yararlı metabolik etkiler gösterebileceğini göstermiştir (Holland ve ark., 2011). Ceramide, metabolizmada adiponektin etkilerinin tersine metabolik hastalığa yol açan bir dizi eylemi desteklemektedir (Holland ve ark., 2009). Ceramide kısa süre önce Toll benzeri reseptör 4 aracılı insülin antagonizması için önemli bir faktör olarak tanımlandı. (Holland ve ark., 2011) ve dolayısıyla hedeflenen seramid birikimine bağlı bir terapötik yaklaşımın adiponektinin eylemlerine benzer şekilde insülin etkisini artıracak ve pankreatik α -hücre sağkalımını teşvik ettiği önerilmiştir (Zhao ve ark., 2007). Yakın zamanda, adiponektin reseptörlerinin seramid ve S1P dengesinin fizyolojik düzenlenmesinde kritik bir rol oynayabileceği önerilmiştir. Dahası, S1P AMPK'yi

(Levine ve ark., 2007) aktive edebilir ve hücre tiplerinin bir alt grubunda gözlemlenen bu AMPK aktivasyonu, seramidlerin S1P'ye dönüştürülmesiyle aracılık edilen adiponektin hareketinin yukarı akış aktivatöründen ziyade bir aşağı akım olayı olabilir (Holland ve ark., 2011).

APPL-1, doğrudan AdipoR1 / R2 reseptörleri ile etkileşime giren ilk tanımlanan bağlayıcı proteindir (Buechler ve ark., 2010). Bir fosfotirozin bölgesi, bir pleckstrin homoloji alanı ve bir lösin fermuar motifini içeren bu adaptör proteini, adiponektin sinyalizasyonuna ve bunun metabolizma, antiinflamasyon ve sitoproteksiyona etkilerine aracılık eden adiponektin reseptörlerinin N-terminal hücre içi bölgesi ile etkileşime girer (Deepa ve ark., 2009). APPL-1 aynı zamanda adiponektin / insülin sinyal yolları arasındaki çapraz iletişimde önemli bir rol oynayan insülin sinyal verme yolunda da rol oynamaktadır (Deepa ve ark., 2009). Son olarak, APPL-1, hücre proliferasyonunu ve hayatta kalmayı, apoptozu, endozomal ticareti ve kromatin yeniden şekillendirmeyi etkileyen membran reseptörleri ve proteinleri (bugüne kadar 14 proteinin APPL-1'i bağladığı bilinmektedir) ile doğrudan etkileşim yoluyla diğer sinyal yollarının bir arabulucusu olarak işlev görür (Liu ve ark., 2002).

Öncelikle adiponektin, AMPK, p38 MAPK, PPAR-a ve RAS ilişkili protein 5'in sıralı aktivasyonu yoluyla APPL-1 ile etkileşim yoluyla insülin duyarlılaştırıcı etkilerini uygular (Deepa ve ark., 2009). Küçük girişimli RNA ile APPL-1 supresyonunun C2C12 myosit hücrelerinde AMPK ve MAPK'nın adiponektin aracılı stimülasyonunu kaldırdığı gösterilmiştir (Mao ve ark., 2006). Aynı çalışmada, adiponektinin, glikoz taşıyıcı 4 translokasyonunda yer alan bir guanin trifosfataz olan RAS-bağlantılı protein 5 olan APPL-1 ile etkileşime girerek aktive olduğu da bildirildi (Mao ve ark., 2006). Ek olarak, APPL-1 eksik miyositlerde adiponektin ile aktifleştirilmiş yağ asit oksidasyonu, glikoz alımında ve AMPK, MAPK ve asetilkoenzim akarboksilaz (ACC) fosforilasyonundaki azalmalar, adiponektin sinyalizasyon kaskadındaki APPL-1 tutulumunu daha da desteklemektedir (Mao ve ark., 2006). Adiponektinin reseptörlerine bağlanması APPL-1 vasıtasıyla AMPK'nın aktivasyonunu tetikler ve artan yağ asidi oksidasyonuna, iskelet kas seviyesinde artan glikoz alımına ve karaciğerdeki düşük glikoneogenezise yol açan glikoz kullanımını teşvik eder. AMPK, hücre içi AMP / ATP oranındaki bir artış ile uyarılan bir hücresel

enerji sensörü olarak düşünülür (Hardie ve ark., 2003). Buna ek olarak, adiponektin, PPAR- α 'yı aktive eder, böylece yağ asidi oksidasyonu ve enerji tüketimini artırır, karaciğer ve iskelet kasında trigliserid içeriğinin azalmasına ve in vivo insülin duyarlılığının iyileştirilmesine yol açar (Yamauchi ve ark., 2001). İlginçtir, AMPK'nın aktivasyonu esas olarak AdipoR1 aracılıdır, oysa PPAR- α 'nın uyarılması adiponektinin AdipoR2'ye bağlanmasına bağlanabilir (Yamauchi ve ark., 2007).

Hangi adiponektin izoformu öncelikli olarak AMPK'nın aktivasyonunu tetikler, aktif bir araştırma alanı olmaya devam eder. fAd, ancak gAd, AMPK yoluyla hepatik glikoneogenezise katılan genleri aşağıya düzenler ve hepatik glikoz üretiminin baskılanması yoluyla serum glikozunu düşürür (Yamauchi ve ark., 2002). Miller ve ark. (2011), tarafından yapılan çok yeni bir çalışma adiponektinin fare hepatositlerindeki glikoneogenik gen ekspresyonunu, karaciğer kinazı B1 (LKB1, AMPK'nın yukarı akış regülatörü) - AMPK sinyalinin bağımsız olarak bastırabildiğini ortaya koymuştur. Bir çalışmada, oligomerik izoformlara kıyasla, serum glikoz seviyelerini düşürerek hepatosit üretiminin baskılanması açısından trimerik adiponektin en güçlü yapılandırmadır (Pajvani ve ark., 2003). Diğer çalışmalarda, hem fAd hem de gAd, C2C12 miyositlerinde AMPK yoluyla yağlı asit oksidasyonu, laktat üretimi ve glikoz alımını aktive ettiği bildirilmiştir (Berg ve ark., 2002). Bununla birlikte, daha fazla kanıt, trimerik ve gAd'in, ancak heksamerik ve HMWadiponektin'in değil, iskelet kasında AMPK fosforilasyonunu arttırdığını düşündürmektedir (Tsao ve ark., 2003). AMPK aktivasyonu aynı zamanda, protein, yağ asitleri ve ACC yağlı asit sentaz, transkripsiyon faktörleri ve diğer düzenleyici proteinler gibi trigliserid sentezinin düzenlenmesinde rol oynayan enzimler gibi birkaç aşağı doğru hedefi de düzenler (Ziemke ve ark., 2010). Kas hücrelerinde adiponektin, APPL-1'i ve hücre içi kaynaklardan Ca^{2+} salımını kısırlıtan küçük bir (fosfolipaz C / Ca / Ca kalmodulin bağımlı protein kinase-bağımlı yolak) içeren büyük bir yolak yoluyla AMPK'yi iki ayrı yolla aktive edebilir (Zhou ve ark., 2009). Ek olarak, AMPK, tuberoskleroz kompleksi 2 (TSC2)'nin bir upstream regülatörü (inhibitörü) olup, böylece karsinogenezi önlemektedir (Inoki ve ark., 2003). Bu yolağın doğrudan engellenmesi hücre proliferasyonunun bastırılmasına neden olur (Luo ve ark., 2005). Ayrıca aktive edilmiş AMPK, p21 ve p53'ü uyararak büyüme durması ve apoptozun düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır (Igata ve ark., 2005). Son olarak yeni bir araştırma,

adiponektinin sitoprotektif ve antiinflamatuvar etkilerine kısmen, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) -v-akt mürin timom viral onkogen homolog (Akt) sinyal yolağının bir APPL-1 bağımlı AMPK aktivasyonu yoluyla aracılık edildiğini gösterdi (Chandrasekar ve ark., 2008).

Adiponektinin proliferatif etkileri, hücre döngüsü başlatma, hücre büyümesi ve hayatta kalma için kritik olan ERK 1/2-MAPK yolağının APPL-1 aracılığının yanı sıra seramidaz aktivitesinin stimülasyonu, iki klasik reseptörü ile bağlantılı olarak, seramid katabolizmasını ve antiapoptotik molekül S1P'nin biyosentezini arttırmaktadır (Pearson ve ark., 2001). S1P, hücre içi kalsiyumu artırır ve AMPK'yi aktive eder. Bütün bu eylemler hücre sağkalımını, besin alımını ve kullanımını ve mitokondriyal çoğalmayı teşvik eder (Holland ve ark., 2011). JNK ve STAT3 sinyal yolları ayrıca adiponektinin metabolik sendrom ve kanser üzerindeki etkilerinin araçları olarak önerilir (Miyazaki ve ark., 2005). Adiponektin, NF- β B fosforilasyon inhibitörü baskılanarak proinflamatuvar ve antiapoptotik NF- β B yolağını bastırır (Ouchi ve ark., 2000). Adiponektin ile NF- β B'nin bastırılması, bu adipositokin antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik özelliklere sahip olan, monosit adezyonunun endotel hücrelerine yapışmasının önlenmesi için önemli bir moleküler mekanizma oluşturabilir. Tsao ve ark. (2002) tarafından yürütülen bir çalışma C2F12 miyositlerinde adiponektinin NF- κ B'yi aktive edebildiğini, ancak adiponektinin ve farklı izoformlarının rolünü keşfetmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterdi.

Son olarak, adiponektinin, üçüncü varsayılan adiponektin reseptörü olan T-cadherin ile etkileşimi, AdipoR1/R2 sinyallemesini kısıtlamaktadır. HEK293 hücrelerinde yapılan yeni bir çalışmada, küçük interfering RNA ile T-cadherin mRNA'sında azalmanın, ERK1/2 fosforilasyonunun adiponektin aktivasyonunda belirgin bir artışa neden olduğu gösterildi (Lee ve ark., 2008).

2.7.5. Adiponektin Fizyolojik Fonksiyonları

Adiponektin doku ve organların bolluğu üzerinde pleiotropik etkilere sahiptir ve çeşitli izoformlar farklı hedef dokular üzerinde farklı biyolojik etkiler yaratmaktadır. (Ziemke ve ark., 2010).

Adiponektin, insülin-duyarlılaştırıcı, antiinflamatuvar, antiaterojenik, kardiyoprotektif etkilere ve lipid metabolizması üzerindeki belirgin etkilere sahiptir. (Kelesidis ve ark., 2006). Anahtar metabolik faaliyetler, yağ asidi oksidasyonunun uyarılması, hepatik glukoz çıkışının bastırılması ve karaciğer ve iskelet kasında artmış insülin duyarlılığının etkisi ile glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesini içerir. HMWadiponektin, özellikle karaciğerdeki adiponektinin etkilerinde ana mediyatör olabilir (Hada ve ark., 2007). Adiponektin, yağ asidi oksidasyonu için kaslara yönlendirebilir, yağ asitlerinin karaciğere akışı ve toplam trigliserit içeriğini azaltır ve insülin sinyal iletiminde düzelme ve daha yüksek insülin duyarlılığına yol açabilir (Yamauchi ve ark., 2001). İlginç bir şekilde, adiponektin, yağ asidi taşıma moleküllerinin artmış ekspresyonunu, ACC ile yağ asidinin yanması ve protein 2'yi ayıklayarak enerji dağılımını içeren mekanizmalar yoluyla iskelet kasında trigliserit içeriğini azaltır (Yamauchi ve ark., 2001). Dahası, adiponektin insülin reseptörünün (IR) insülin kaynaklı fosforilasyonunu ve insülinin adaptör proteini insülin reseptör substratı 1'in (IRS-1) fosforilasyonunu aktive etme kabiliyetini artırır (Stefan ve ark., 2002). Adiponektin, adiponektinin insülin sekresyonu üzerinde doğrudan bir etki gösterebileceğini düşündüren leptin ile birlikte pankreatik β -hücre proliferasyonunu düzenler (Kharroubi ve ark., 2003). Son olarak, adiponektin, sistemik karbonhidrat ve lipid profillerini iyileştirme kabiliyeti nedeniyle insülin direncine ve kronik enflamasyona karşı güçlü koruyucu etkiler sunmaktadır (Berg ve ark., 2001).

Adiponektinin, ateroskleroz ve plak oluşumunu inhibe ederek doğrudan antiaterojenik etkiler sunduğu bildirilmiştir. İntraselüler adhezyon molekülü-1, vasküler hücresel adezyon molekülü-1, E-selektin ve TNF- α ile indüklenen NF- κ B gibi adezyon moleküllerinin ifadelerini kuvvetle inhibe ederek neointimal oluşumunu baskılamaktadır (Ouchie ark., 1999). Aynı zamanda, çöpçü alıcılarının ekspresyonunu ve köpük hücre oluşumunu inhibe ederek kolesterolün alımını bastırır (Ouchi ve ark., 2001). Adiponektin, endotel nitrik oksit sentazını aktive eder ve nitrik asit üretimini artırır (Chen ve ark., 2003) ve Pürüzsüz hücre göçünü baskılayarak vasküler yeniden modellenmeyi modüle eder (Arita ve ark., 2002). Toplu halde, adiponektinin antiaterojenik etkileri aşağıdaki gibi yoğunlaştırılabilir: adiponektin yaralı vasküler duvarda, makrofajların köpüklü hücrelere dönüşme kabiliyetini azaltarak, subendotelial lipid birikimini engeller ve vazodilatasyon ve artmış kan akışını uyarır.

Çevresel eylemlerinin yanı sıra, adiponektin yiyecek alımını ve enerji tüketimini modüle etmek için merkezi bir şekilde hareket edebilir (Kubota ve ark., 2007).Ağırlanan kanıtlar, adiponektinin, ovulasyon, implantasyon süreci ve fetüsün büyümesi ve gelişiminde faydalı eylemler ile üreme olaylarının önemli bir düzenleyicisi olduğuna işaret etmektedir (Corbetta ve ark., 2005). Adiponektin aynı zamanda kemik homeostazında önemli bir rol oynar, ancak kesin etki mekanizması belirsizdir (Tilg ve ark., 2006). Bu yağ dokusu hormonunun farklı ve dokuya özgü etkilerini tanımlamak ve netleştirmek için daha yenilikçi araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.7.6. Dolaşımdaki Adiponektin ve Belirleyicileri

Normal plazma adiponektin düzeyleri 2 ila 30 µg/ml arasındadır (tahlil metodolojisine bağlı olarak) (Ziemke ve Mantooros, 2010), bu nedenle insanlardaki toplam plazma proteinlerinin% 0.01'ini oluşturur ve yaşla birlikte hafifçe artar (Barb ve ark., 2007). Adiponektin konsantrasyon değerleri, leptin ve kortizol seviyelerinden 1000 kat daha fazladır (mililitrede nanogramlar sırasıyla) ve IL-6 ve TNFα gibi diğer sitokinlerden 106 kat daha fazladır (mililitrede pikogram sırasına göre) (Barb ve ark., 2007).

Dolaşımdaki adiponektin seviyeleri, çeşitli genetik, antropometrik, hormonal, inflamatuvar, diyet ve farmakolojik faktörler tarafından belirlenir.Diğer adipoz doku türevi proteinlerin çoğundan farklı olarak, serum adiponektin, obezitede azaltılır ve genelde yaş ve menopozal durumdan bağımsız olarak vücut kütle indeksi (VKİ), bel ve kalça çevresi, bel-kalça oranı ve viseral (karın içi) yağ ile negatif olarak ilişkilidir (Berg ve ark., 2002).Genel obezite yanında, santral yağ dağılımının dolaşımdaki adiponektinin bağımsız bir negatif belirleyicisidir ve adiponektinin merkezi obezite ile insülin direnci arasında bir bağlantı oluşturduğunu düşündürmektedir (Gavrila ve ark., 2003). Dolayısıyla dolaşımdaki adiponektin ile obezite arasında, özellikle merkezi obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet arasında negatif bir korelasyon iyi tespit edilmiştir (Chandran ve ark., 2003).

Obesitede azalmış adiponektin düzeylerinin olası bir açıklaması, obezitede artan sitokinlerin, TNF-α gibi adiponektin üretiminin azalmasına katkıda bulunmasından kaynaklanabilir (Tilg ve ark., 2006). Bir diğer potansiyel mekanizma,

obezitenin gelişimi sırasında adiponektinin kendi üretimine olumsuz bir geribildirim olduğunu gösterir. Obez fare modellerinin yağ dokularında sirtuin 1'in (adipogenezde rol oynayan bir nikotinamid adenin dinükleotid -dependent protein deasetilaz) ve Forkhead kutusu O1'in azalmış ekspresyonunun, obezite ile ilişkili azalmış adiponektin ekspresyonunda rol oynayabileceği hipotezi ile öne sürülmüştür (Qiao ve ark., 2006). Gerçekten de, adiponektin kendi üretimini ve muhtemelen bir düzenleyici geribildirim döngüsü aracılığıyla reseptörlerinin ifadesini kontrol edebilir (Bauche ve ark., 2006).

Sirkülasyondaki adiponektin seviyeleri gece ve gündüzleri en üst noktaya ulaşan bir diüurnal varyasyon gösterir (Gavrila ve ark., 2003) ve büyük olasılıkla dolaşan östrojen veya androjenlerdeki farklılıklardan dolayı, yağ kitlesinden ve / veya yağ dağılımından bağımsız olarak (Gale ve ark., 2004), kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (Nishizawa ve ark., 2008). Testosteron, farelerde ve erkeklerde serum toplam adiponektin düzeyini baskıladığı gösterilirken, eksojen estrojen tedavisi veya ovariektomi adiponektin konsantrasyonunu etkilememiştir. (Xu ve ark., 2005). Diyabet öyküsü olmayan kadınlarda, serum adiponektinin de östradiol düzeyleri ile bağımsız ve negatif korelasyon gösterdiğini, ancak serbest testosteron, kortizol ve leptin düzeylerini göstermediğimizi gösterdik (Gavrila ve ark., 2003). Ne kısa süreli fastin ne de leptin uygulaması, serum adiponektin düzeylerini değiştirmez (Gavrila ve ark., 2003). Menopoz sonrası kadınlar, premenopozal kadınlara kıyasla daha düşük östradiol düzeyleri ile daha yüksek adiponektin seviyeleri sundu (Gavrila ve ark., 2003).

Plazma adiponektin insülin duyarlılığında ve açlık insülinemi hormon belirteçleriyle yakından ilişkilidir (Tworoger ve ark., 2007) ve başlangıçta hipoadiponektinemi insülin duyarlılığında bir azalmadan önce gelir (Stefan ve ark., 2002). Diğer hormonal faktörler ile ilgili olarak, adiponektin üretimi, prolaktin, GH ve glukokortikoidler tarafından aşağı regüle edilebilir (Swarbrick ve ark., 2008). Beslenme parametreleri aynı zamanda plazma adiponektin konsantrasyonlarını modüle edebilir (Pischon ve ark., 2005). Genellikle kilo kaybına yol açan kronik kalorik kısıtlama, plazma adiponektini artırır (Qi ve ark., 2005). Belirli bir gıda maddesinin herhangi bir etkisinin ötesinde bir Akdeniz tarzı beslenme kalıbına veya Alternatif Sağlıklı Yeme Dizini'ne bağlılığın, plazma adiponektin düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (Mantzoros ve ark., 2006). Adiponektin seviyeleri, doza yanıt olarak

glisemik yük ile ters orantılıdır (Qi ve ark., 2005). Meyve tüketimi HMW adiponektin düzeyleri ile ilişkili iken elyaf ve magnezyum ve kahve tüketimi arttıkça plazma adiponektin artışı (Williams ve ark., 2008) ile ilişkilendirilmiştir (Yannakoulia ve ark., 2008). Ayrıca, kısa süreli ceviz tüketimi (4 gün) metabolik sendromlu obezlerde dolaşımdaki toplam adiponektini artırabilir (Aronis ve ark., 2012). Dolaşımdaki adiponektin düzeyleri, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü ile pozitif korelasyon gösterir ve trigliserid ve apolipoprotein-B ile negatif olarak ilişkilidir (Schulze ve ark., 2004). Hipoadiponektinemi genellikle bir aterosklerotik lipid profili ile ilişkilidir (Okada ve ark., 2006). Adiponektin ayrıca C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen gibi birçok iltihap belirteciyle ilişkilendirilmiştir (Schulze ve ark., 2004). Fibratlar, hidrofilik statinler ve omega-3 yağ asitleri gibi çeşitli lipid düşürücü ilaçların yanı sıra anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör bloke edicileri, vb. antihipertansif ilaçlar dahil dolaşımdaki adiponektini artırabilir veya adiponektin sinyalleşmesini reseptörleri vasıtasıyla geliştirebilir (Banga ve ark., 2009). Fareler ve insanlardaki in vitro ve in vivo çalışmalar, adiponektin ekspresyonunun ve salgılanmasının, thiazolidinedionlar veya seçici PPAR- α , çoğunlukla HMW izoformu gibi bazı antidiyabetik ilaçlar tarafından up regüle edildiğini göstermiştir (Maeda ve ark., 2001). Aksine, insülin duyarlılığını belirgin şekilde geliştiren metformin, adiponektini modüle edemez (Hanefeld ve ark., 2011).

Son olarak, ADIPOQ geninin bazı polimorfizmleri gibi genetik faktörler, diyabetik bireylerde hipoadiponektinemi ile ilişkilendirilmiştir (Pajvani ve ark., 2003) ve. posttransplantasyon diabetes mellitus (ADIPOQ rs1501299) ile ilişkili bulunmuştur (ADIPOQ rs1501299) (Kang ve ark., 2012). Popülasyon temelli kohortlardan (n = 14,733 katılımcı) adiponektin seviyelerinin dolaşımı için üç genom çapında ilişki araştırmasının son zamanlarda gerçekleştirilen geniş ölçekli bir meta analizinde, beş SNP'nin genom çapında anlamlı olduğu, buna karşılık adiponektin kullanan SNP'nin, ADIPOQ lokusunu kodlayan (rs266717), adiponektin seviyeleri ile en güçlü ilişkiyi gösterdi (Richards ve ark., 2009). ARL-15 (ADP-ribozilasyon faktörü-benzeri 15) geninde (rs4311394-G) yeni bir varyant, hipoadiponektinemi, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabetes mellitüse (Richards ve ark., 2009) bağlı olarak, bu yeni protein ARL-15'in adiponektin düzeylerini belirlemedeki rolünü

destekledi. Bu polimorfizmlerin de habislik riski ile ilişkili olup olmadığı daha ileri araştırılmalıdır.

2.7.7. Hastalık Durumlarıyla İlişkili Adiponektin Seviyeleri

Obezite ve diyet gibi genetik veya çevresel faktörlerin neden olduğu hipoadiponektinemi, insülin direnci (Hivert ve ark., 2008), metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitüs (Hotta ve ark., 2000), gestasyonel diyabet (Mazaki-Tovi ve ark., 2009) hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık (Trujillo ve ark., 2005) ve çeşitli malignitelerin (Barb ve ark., 2007) patogeneğinde kritik bir nedensel rol oynayabilir. İlginçtir, hipoadiponektinemi, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, hiperglisemi ve insülin direnci gibi metabolik sendromu oluşturan risk faktörleri takımı yıldızının ortak paydasıdır. Toplam 14.598 denek ve 2.623 tip 2 diyabet içeren prospektif çalışmaların bir meta-analizi, daha yüksek adiponektin düzeylerinin, tip 2 diyabet için daha düşük bir risk ile ilişkili olduğunu gösterdi (Li ve ark., 2009). Yüksek adiponektin düzeyleri diyabetli erkeklerdeki koroner arter hastalığı riskinde ılımlı bir azalma (Schulze ve ark., 2005) ve diyabetik kadınlarda artmış glisemik kontrol ve lipid konsantrasyonları ile birlikte inflamasyonda azalma ile ilişkiliydi (Mantzoros ve ark., 2005). Hipoadiponektinemi ve karaciğer hastalığı arasındaki ilişki belgelenmiştir ve adiponektin yağlı karaciğer hastalığının koruyucu bir etkisi önerilmiştir. Karaciğer steatozlu kronik hepatitten mustarip hastalarda düşük adiponektin seviyeleri, steatoz derecesi ile ters orantılı olarak gözlemlendi (Durante-Mangoni ve ark., 2006). Aksine, anorexia nervosa (Delparte ve ark., 2003) ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar eklem hastalıklarında yüksek serum adiponektin düzeyleri bulunurken (Ebina ve ark., 2009), serum adiponektin eklem hasarının şiddetiyle korelasyon gösterdi (Senolt ve ark., 2006). Yüksek adiponektin, muhtemelen yüksek proteinüri riski taşıyan yüksek renal ve kardiyovasküler riski hedef alan koruyucu bir yanıtın altında yatan kronik böbrek hastalarında daha şiddetli proteinüri ile ilişkilidir (Zoccali ve ark., 2011). Adiponektinin, iskemik serebrovasküler hastalıklar (Chen ve ark., 2005), preeklampsi (Briana ve ark., 2009) ve polikistik over sendromu (Brochu-Gaudreau ve ark., 2010) gibi diğer hastalıklarda rolünü aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulurken, adiponektin ile ilişkili olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır.

2.7.8. Adiponektin Ve Endometriyal Kanser

VKİ ve adipozitiflik fazlası, meme kanseri riskinin aksine premenopozal kadınlarda (Wolk ve ark., 2001) özellikle endometriyal kanser gelişme riski ile ilişkilidir (Renehan ve ark., 2008). Çalışmalar daha düşük adiponektin düzeylerinin, özellikle VKİ, leptin, IGF sistemi ve diğer bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak 65 yaş altındaki kadınlarda endometrium kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Petridou ve ark., 2003). Bu, grubumuzun adiponektinin AdipoR ile etki eden endometriyal kanser hücre çoğalmasını baskıladığını ve AMPK/S6 ekseninin adiponektin aracılı aktivasyonundan sorumlu olan LKB1 adaptör molekülünü artırdığını bildiren bir in vitro çalışmaya uygundur (Moon ve ark., 2011). Adiponektin reseptörlerinin R1 ve R2 menstrüel siklusun orta luteal döneminde endometriumda yüksek oranda eksprese edildiğini belirtmek gerekir (Takemura ve ark., 2006). Ayrıca, AdipoR1'in insan endometriyum kanseri dokusunda AdipoR2'den daha yüksek olduğunu bildirilmiş, ancak AdipoR'un ifadesi, non-nevropür dokulardan elde edilenle benzerdir (Moon ve ark., 2011). Ek olarak, obezite ile düşük adiponektin kombinasyonu, endometrial kanser oluşumu için daha büyük bir risk oluşturmaktadır. (Miyoshi ve ark., 2003). Çok yeni retrospektif vaka kontrol çalışmaları, hem pre ve hem de menopoza sonrası kadınlarda yukarıdaki bulguları (Soliman ve ark., 2006) doğrulamıştır. Bu bulgular daha sonra Avrupa çalışmasında daha geniş, ileriye dönük, iç içe geçmiş bir vaka kontrol çalışmasıyla doğrulanmış, daha düşük prediagnostik plazma adiponektin düzeyleri, VKİ durumuna, merkezi obezite ölçümlerine ve diğer obezite ile ilgili biyolojik ölçümlere bakılmaksızın, endometriyal kanser riskinde artışa eğilimli olduğunu gösteriyor endojen cinsiyet steroid hormonları ve IGF Bağlayıcı Protein 1 (IGFBP-1) ve IGFBP-2'nin dolaşımdaki seviyeleri gibi risk faktörleri, özellikle obez ve peri / postmenopozal kadınlar arasında (Cust ve ark., 2007). Bununla birlikte, İngiltere Ulusal Sağlık Hizmetinden yapılan ikinci bir prospektif çalışma prediagnostik adiponektinin endometrial kanser riskini öngörmediğini, VKİ, parite, son doğumda yaş ve diyabet gibi endometriyal kanser risk faktörlerini kontrol edemediğini gösterdi (Soliman ve ark., 2011).

2.7.9. Adiponektin ve Karsinogenez Mekanizmaları

Kanıtların birikimi, adiponektinin iki mekanizma ile antineoplastik etkiler yaptığını düşündürmektedir. Birincisi, reseptör aracılı sinyal yollarını uyararak doğrudan kanser hücreleri üzerinde etki gösterebilir. İkincisi, hedef doku bölgesindeki insülin duyarlılığını modüle ederek, inflamatuvar yanıtları düzenleyerek ve tümör anjiyogenezini etkileyerek dolaylı olarak etkide bulunabilir.

Doğrudan Hareket Mekanizmaları

İn Vitro Çalışmalar

Adiponektinin iki ana reseptörü, AdipoR1 ve AdipoR2'nin ifadesi, çeşitli kanser hücre tiplerinde in vitro ve in vivo olarak bildirilmiştir. Böylece, adiponektin, kanser hücreleri ve dokuları üzerinde doğrudan reseptör aracılı etki yapabilir.

Adiponektin çoğu obezite ile ilişkili kanser türlerinin çoğalmasında olumsuz etkiler, ancak bazıları için çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Kolon kanseri hücre hattının adiponektin ile tedavisi genellikle büyüme inhibisyonuna yol açtı (Byeon ve ark., 2010) veya proliferasyon üzerinde hiçbir etkisi olmadı (Williams ve ark., 2008). Bir çalışmada, adiponektinin kolonik HT-29 hücrelerinin büyümesini arttırdığı ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığı bir istisna belirtilmiştir (Ogunwobi ve ark., 2006). İlginç bir şekilde, glukozun bulunabilirliği son zamanlarda kolon kanseri hücrelerinin adiponektin'e cevabında önemli bir rol oynamaktadır. Adiponektin, glikoz yoksunluğu durumunda, kolon kanseri hücrelerinde otofajik yanıtın artışı yoluyla HT-29 ve DLD-1 kolorektal hücre sağkalımını pozitif yönde etkiledi; buna karşın glikoz içeren ortamda büyümeyi inhibe etti (Habeeb ve ark., 2011). Karaciğer(Saxena ve ark., 2010) ve mide karsinoması (Ishikawa ve ark., 2007), endometrium kanseri (Konturek ve ark., 2008) ve endometriyal (Cong ve ark., 2007) ve prostat karsinoması(Zakikhani ve ark., 2008) durumunda adiponektin açık antikanserojenik etkiler göstermekle birlikte melanom hücre proliferasyonu üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (Sun ve ark., 2010). Şeffaf hücre renal karsinomu için, bugüne kadar adiponektinin karsinogenezi üzerinde olumsuz bir etkiye işaret eden dolaylı kanıtlar yayınlanmıştır (Drabkin ve ark., 2010). Göğüs kanseri çalışmaları çelişkili ve hücre çizgisine bağlı etkilere işaret ediyor. Adiponektinin meme kanseri üzerindeki etkisinin tam bir gözden geçirmesi

yakın zamanda başka yerlerde incelendi (Jarde ve ark., 2011).Genel olarak, adiponektinin, normal MCF-10A (Treeck ve ark., 2008) insan meme epitel hücrelerinin yanı sıra kanserli MCF7 (Li ve ark., 2011), T-47D (Nakayama ve ark., 2008), MDAMB- 231 (Dos Santos ve ark., 2008), ve SK-BR-3 hücrelerinin büyümesini farklı derecede etkileyebileceğini, buna karşın MDA-MB-361 (Grossmann ve ark., 2008) ve Hs 578T (Kang ve ark., 2005) hücreleri üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.ER α 'ın diferansiyel ifadesi bir açıklama olabilir, çünkü ER α (+) hücrelerinin çoğalması düşük adiponektin konsantrasyonlarında ER α (-) hücrelerinin proliferasyonundan daha düşüktür (Grossmann ve ark., 2008).Aslında, adiponektin tedavisine karşı belirgin bir şekilde artmış duyarlılık gösteren bir ER α (+) MDA-MB-231 hücre hattının kurulması bu görüşü desteklemektedir (Grossmann ve ark., 2008). Öte yandan, ER α ifadesi tek açıklama olamaz, çünkü değişkenlik, aynı zamanda, MCF7(Kang ve ark., 2005) ve T-47D (Wang ve ark., 2006) durumunda olduğu gibi, farklı çalışmalar arasındaki aynı hücre dizisi için de geçerlidir. Olası nedenler, çeşitli laboratuvarlarda kullanılan ilgili hücrelerin birkaç çizgisi ile kültür koşullarındaki farklılıklar arasında biyolojik farklılıklar olabilir (Vona-Davis ve ark., 2007). Sonucusu serum kullanımı ile örneklenebilir, çünkü tek başına serumsuz ortam hücre büyümesinin inhibisyonunu lehte edebilir (Lang ve ark., 2009). Gerçekten de, HT29 kolon kanseri hücre çoğalması üzerine daha önce bahsedilen pozitif etki,% 1 cenin sıgır serumu ile görüldü (Ogunwobi ve ark., 2006), oysa bir başka çalışmada serumsuz koşullar altında herhangi bir etki bildirilmedi (Williams ve ark., 2008). Dahası, proliferasyon inhibisyonunu ispatlayan HT29 hücreleri üzerine yapılan benzer çalışmalar, gAd'yi kullandı (Sugiyama ve ark., 2009).Dolayısıyla, hücresel tepkiler de kullanılan spesifik adiponektin izoformuna bağlı olabilir. Bu, sadece HMW adiponektinin hücre proliferasyonunu inhibe edebildiği prostat karsinom hücreleri durumunda görüldü (Bub ve ark., 2006). Son olarak, inkübasyon süresi veya dozu, adiponektinin hücre büyümesi üzerindeki etkisini modüle edebilir (Jarde ve ark., 2011). MCF7 meme kanseri hücreleri, örneğin 5 ug / ml adiponektin (Grossmann ve ark., 2008) ile 48 saat inkübe edildiğinde proliferasyonda bir azalma sergilerken, 6 ug (Treeck ve ark., 2008) dakikaya kadar 10 ug / ml ile tedavi edildiğinde hiçbir etki gözlenmemiştir.

Adiponektin karaciğerde (Saxena ve ark., 2010), gastrik (Ishikawa ve ark., 2007) ve endometriyal (Cong ve ark., 2007) karsinomda ve endometrium kanserinde apoptozu indükleyebilir (Konturek ve ark., 2008). Bu etkinin, proapoptotik Bax'ın upregülasyonu ve endometrium kanser hücrelerinde antiapoptotik Bcl-2 proteininin aşağı regülasyonu (Konturek ve ark., 2008) ve aynı zamanda HCC hücrelerinde artmış kaspaz 3 aktivitesi (Saxena ve ark., 2010) aracılık ettiği gösterildi. İlginçtir, burada kesin mekanizma, endometriyal kanser vakasında görüldüğü gibi kullanılan kanser hücre çizgisine bağlı görünmektedir (Cong ve ark., 2007). Buna ek olarak, adiponektin, istisnalar olmasına rağmen, kolon kanseri hücrelerinde apoptozu artırabilir (Byeon ve ark., 2010). Göğüs kanseri söz konusu olduğunda, adiponektinin apoptoz üzerindeki etkisi kesin değildir. Adiponektin, T47-D (Wang ve ark., 2006), SK-BR-3 (Kang ve ark., 2005) veya Hs 578T (Kang ve ark., 2005) meme kanseri hücrelerinin canlılığını etkilemezken, MCF7 (Nkhata ve ark., 2009) ve MDA-MB-231' (Wang ve ark., 2006) de apoptosisi uyardığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar, hem MCF7 (Arditi ve ark., 2007) hem de MDA-MB-231 (Nkhata ve ark., 2009) meme kanseri hücrelerinde adiponektinin tersinin ya da hiçbir etkisinin olmadığını ileri sürmüştür.

Birçok malignansinin ortak bir özelliği olan invazivlik, aynı zamanda adiponektin tarafından etkilenir ve sonuç kanser hücresi türüne bağlı olarak görülür. Göğüs (Kim ve ark., 2009) ve karaciğer kanseri (Man ve ark., 2010) üzerine yapılan çalışmalar, adiponektinin göç üzerindeki olumsuz etkisini kanıtladı. Özellikle ikincisinde adiponektin, hücre göçü için önemli olan lamellipodia oluşumu ve invazyonla ilgili sinyal yollarını bloke edebildi (Man ve ark., 2010). Öte yandan, prostat kanseri (Tang ve ark., 2009) ve kondrosarkom (Chiu ve ark., 2009) söz konusu olduğunda gönüllü bir etki görülürken, adiponektin arındırılmış hücreler sırasıyla integrinler ve $\beta 1$ ve $\beta 2$ 'in artmış ekspresyonu sergilemiştir. Hücre soyuna bağımlılığa ek olarak, kullanılan adiponektin dozajındaki farklılıklar, farklı sonuçları açıklayabilir.

Yukarıdaki reseptöre bağlı eylemlere ek olarak, adiponektin, her ikisi de karsinogenez ile ilişkili olan belirli büyüme ve enflamatuar faktörlerin biyoyararlanımı kontrol edilerek reseptör bağımsız, antiproliferatif etkiler gösterebilir (Aaronson , 1991). Adiponektin, trombosit kökenli büyüme faktörü BB, heparin bağlayıcı epidermal

büyüme faktörü ve bazik fibroblast büyüme faktörünü seçici olarak bağlayarak ve salıvererek, DNA sentezi, proliferasyonunu ve kültürlü düz kas hücrelerinin migrasyonunu hafifletti (Wang ve ark., 2005). Bu etkileşimlerin, adiponektinin farklı oligomerik formlarına ve aynı zamanda proteindeki farklı bağlanma yerlerine bağlı olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2005). Dahası, adiponektinin, stromal endometriyal hücrelerden kaynaklanan proinflamatuvar faktörlerin IL-1 β ile indüklenen salınımını azalttığı ve endometriyuma koruyucu etkiler bıraktığı gösterilmiştir (Takemura ve ark., 2006).

Son olarak, *in vitro* kanıtlar, adiponektin ve diğer hormonal sinyal yolları arasındaki etkileşimlere işaret ederek, karsinogeneziyi *in vivo* düzenleyen karmaşık mekanizmaları vurgulamaktadır. Genellikle, meme (Grossmann ve ark., 2008), kolon (Fenton ve ark., 2008), karaciğer (Sharma ve ark., 2010) ve prostat kanseri (Bub ve ark., 2006) ve endometrium kanser (Ogunwobi ve ark., 2008) için gösterildiği gibi adiponektin leptinle indüklenen proliferasyon ve hücre büyümesini engelledi. Dahası, adiponektin ve cinsiyet steroidleri arasında bir çapraz konuşma var. Pfeiler ve ark. (2008), adiponektinin tek başına meme kanseri hücrelerinin büyümesi üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmamasına karşın, hormondan bağımsız olan MDAMB-231 ve SK-BR-3 hücre dizilerinde hafif bir azalmaya yol açtığını ve birincisinde de ilave bir apoptoz uyarımı yapıldığını gösterdi. Öte yandan, hormona bağlı MCF7 hücreleri proliferasyon hızını arttırdı (Pfeiler ve ark., 2008). Dahası, LNCaP androjen bağımlı prostat kanseri hücrelerinde HMWadiponektin, dihidrotestosteronun neden olduğu hücre büyümesini inhibe etti (Bub ve ark., 2006). IGF-I (Li ve ark., 2011) ve IL-6 (Fenton ve ark., 2010) sinyalleri adiponektin'den de etkilenebilir. Kompleks etkileşimlere bir örnek, sonucun tümör evresine bağlı olduğu gösterilmiş kolon kanseri vakalarında görülebilir. Fenton ve ark. (2008), preplastik bir modelde (Adenomatöz polipozis coli (Apc-/+) kolon epitel hücrelerinde adiponektinin hücre proliferasyonunu azalttığını ve leptin kaynaklı otkrin IL-6 üretimini ve trans-IL-6 sinyalini bloke ettiğini ortaya koymuştur. Normal kolon epitel hücreleri (Apc-/+) leptin duyarsızdı ve tek başına adiponektin için daha az tepki verdi. (Fenton ve ark., 2008). Dahası, MC38 geç evre kolon karsinom hücrelerinde, adiponektin tedavisi, insülin kaynaklı proliferasyonu azaltmak için başarısızken (Fenton ve ark., 2010), IL-6'ya bağlı sinyallemeği inhibe edebilir. Leptin tedavisinin tek başına MC38 hücre çoğalması üzerinde herhangi bir

etkisi yoktur (Fenton ve ark., 2010). Bu nedenle, karsinoma sürekliliği boyunca, adiponektin, hücre mekanizması ve etkileşimleri yoluyla homeostazi ve proliferasyonu etkileyebilir.

Dolaylı Eylem Mekanizmaları

Adiponektin, insülin-duyarlılaştırıcı ve antiinflamatuvar bir etki yoluyla dolaylı antineoplastik eylem uygular. Buna ek olarak, çelişkili kanıtlar yayınlanmış olmasına rağmen, anjiyogenez regülasyonunda rol oynamak önerilmiştir.

İnsülin Duyarlılaştırıcı Etkiler

İnsülin direnci ve hiperinsülineminin, özellikle obezite bağlamında, kanser gelişiminde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Van Kruijsdijk ve ark., 2009). Yüksek insülin seviyeleri, IGF-I'in ekspresyonunu uyararak biyoyararlanımını artırır ve aynı anda IGFBP-1 ve IGFBP-2'yi aşağı doğru regüle eder. İnsülin ve IGF-I daha sonra, apoptozu inhibe etmek ve hücrel çoğalmayı arttırmak için IR ve IGF-I reseptörü aracılığıyla sinyal gönderir. Ortaya çıkan mitojenik ve antiapoptik ortam, genetik mutasyonların birikimini ve dolayısıyla karsinogenezini desteklemektedir (Pollak ve ark., 2004). Birçok klinik çalışma, yüksek IGF-I seviyeleri ve / veya insülin ile kolorektal ve postmenopozal meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli malignansiler için artmış bir risk ile ilişkili bulunmuştur (Petridou ve ark., 1999).

Pek çok çalışmada insülin yolu, adiponektin ve dolayısıyla karsinogenez arasındaki dolaylı bir bağlantı kurulmuştur. Serum adiponektin düzeyleri açlık insülin konsantrasyonları ile ters orantılıdır (Hotta ve ark., 2000) ve obezite ve insülin direnci bağlamında azalmıştır (Arita ve ark., 1999). Dahası, adiponektin, güçlü insülin hassaslaştırıcı etki sergiler. İntraperitoneal adiponektin enjeksiyonu vahşi tipli farelerde glikoz seviyelerini düşürür ve ob / ob, obes olmayan diyabetik veya streptozotosin ile tedavi edilen farelerde hiperglisemi geçici olarak tersine çevirir (Berg ve ark., 2001). Bu etkilerin, adiponektin ile tedavi edilen primer sıçan hepatositlerinde insülinin artırılmış glikoz üretimi vasıtasıyla aracılık ettiği gösterilmiştir (Berg ve ark., 2001). Öte yandan, adiponektin eksikliği ciddi diyetle bağlı insülin direnci ile sonuçlanır (Maeda ve ark., 2002).

Gözlenen adiponektin aracılı insülin direncinin tersine çevrilmesinin mekanizması yavaş yavaş çözülmektedir. Adiponektin glikoz ve yağ asidi metabolizması üzerine doğrudan AMPK aracılıklı etkiler daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Bu direkt etkilere ek olarak, adiponektin insülin sinyal yolağına dolaylı etki yapabilir. Adiponektinin verilmesi insülin kaynaklı IR fosforilasyonunu ve tüm vücut insülin duyarlılığını kemirgenlerde artırdı. Ek olarak, plazma adiponektin düzeyleri, insanlarda iskelet kası IR fosforilasyonu ile pozitif ilişkili bulundu (Stefan ve ark., 2002). Dahası, adiponektin, insülinin, IRS-1'in S6 kinaz aracılı negatif regülasyonunu tersine çevirerek IRS-1 ve Akt bağdaştırıcı proteininin fosforilasyonunu uyartabilme kabiliyetini arttırmıştır. Özellikle, adiponektin ile kas hücrelerinin tedavisi LKB1/AMPK/TSC1 / 2 yolağını aktive eder ve sonuç olarak S6 kinaz fosforilasyonunu (Wang ve ark., 2013) düşürür.

Son zamanlarda, adiponektini insülin duyarlılığına bağlayan belirlenmiş yollara yeni eklemeler yapılmıştır. Bir sınıf sfingolipid olan seramidler, kasda bozulmuş insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir (Holland ve ark., 2011). Adiponektinin AMPK'dan bağımsız olarak AdipoR1 ve AdipoR2 vasıtasıyla seramidaz aktivitesini uyarttığı gösterilmiştir. Böylece, seramid katabolizması indüklendi ve daha sonra artmış antiapoptotik S1P düzeylerine yol açtı (Holland ve ark., 2011). Bu, adiponektin reseptörlerini eksprese eden hücreler için önemli etkiler sunarken, adiponektin reseptörleri bulunmayan hücrelerde seramidaz aktivitesi bozulmuş ve hücre ölümüne karşı duyarlılığın artmasına neden olmuştur. Dahası, adiponektin, glikoneogenezise yakıt veren otofajinin engellenmesiyle ilişkilendirilmiştir (Cowherd ve ark., 2010).

2.7.10. Antienflamatuar Etkiler

İnflamasyon, kanser promosyonuna ve ilerlemesine yol açan iyi kurulmuş bir yoldur. Doku zedelenmesine veya enfeksiyona tepki olarak, olaylar zinciri başlatılır. Bunlar, sızıntı yapan bağışıklık hücrelerinden hücre proliferasyonunun artmasına ve reaktif oksijen ve azot türlerinin üretilmesine yol açar. Böylece, hızla bölünen hücrelerde mutajenayı destekleyen, kanser gelişiminin önkoşulu olan bir ortam yaratılmıştır (Mantovani ve ark., 2008). Epidemiyolojik araştırmalar, kronik inflamasyonu çeşitli kanser türleri riskiyle ilişkilendirmiştir. Kalıcı enfeksiyonlar, örneğin *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna bağlı mide kanseri vakalarında görüldüğü

gibi, kronik iltihaba ve dolayısıyla kansere neden olabilir (Mantovani ve ark., 2008). Buna ek olarak, kronik inflamasyon ile karakterize enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kolorektal kanser arasında güçlü ilişkiler vardır (Mantovani ve ark., 2008).

Obezite, düşük dereceli bir sistemik inflamatuvar durumu yansıtmakta ve IL-6, TNF-a ve CRP gibi artmış proenflamatuvar belirteçlerle ilişkilidir (Kim ve ark., 2008). CRP artmış kanser riskini getirir ve sistemik IL-6 ve TNF α , kolorektal neoplazi durumunda incelendiği üzere yüksek kanser oranları ile korelasyona girer (Kim ve ark., 2008). Potansiyel mekanizmalar, TNF α 'nin kanser hücreleri üzerindeki prosurvival etkilerini ve JAK / STAT3 yolağının IL-6 ile aşırı uyarılmasını içerebilir (Van Kruijsdijk ve ark., 2009). Kanser hücresi invazyonu ve metastazında ve inflamasyon ile indüklenen oksidatif strese karışan matris metalloproteinazlar (MMP), obezite, inflamasyon ve kanser gelişiminin bağlantısında rol oynayan ek faktörlerdir (Van Kruijsdijk ve ark., 2009). Adiponektin, aktive makrofajlardan proinflamatuvar sitokinler TNF α ve IL-6'nin salgılanmasını azaltırken, antiinflamatuvar sitokin IL-10 ve MMP ve doku yenilemesinin bir inhibitörü olan metalloproteinaz-1'in doku inhibitörü üretimini arttırdı. Adiponektinin antiinflamatuvar etkiler uyguladığı gösterilmiştir ve bu nedenle obezite kaynaklı inflamasyonda görülen artmış kanser riskini önleyebilir. Özellikle, adiponektin, doğuştan gelen bağışıklığın önemli araçları olan miyelomonositik hücrelerin işlevini etkiler. Adiponektinin interferon- γ ve apoptotik efektör moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak IL-2 ile uyarılan doğal öldürücü hücre sitotoksitesini bastırdığı da görüldü (Kim ve ark., 2006). Son zamanlarda, adiponektin, dendritik hücre aktivitesinin modülasyonunda rol oynadı. Tsang ve ark. (2011), adiponektin ile tedavi edilen dendritik hücrelerin, T hücresi çoğalmasını azalttığını ve inhibitör molekülün programlanmış hücre ölümü-1'in up-regülasyonu yoluyla CD4 (+) CD25 (+) FOXP3 (+) düzenleyici T hücrelerinin yüzdesini arttırdığını gösterdi. Son olarak, adiponektin T ve B hücresi fonksiyonlarını etkileyebilir. Aktif makrofajlardan T hücreli kemoatraktanların aşağı düzenlenmesi ile adiponektin, aterojenezde T hücre alımını azaltabilir (Okamoto ve ark., 2008). Adiponektinin B hücresi lenfopoezisini baskıladığı, ancak yalnızca stromal hücreler bulunduğu zamanlarda ve kültürler lenfosit öncüllerinin en erken kategorisiyle başlatıldığında bulundu (Yokota ve ark., 2003). NF- κ B ve ERK-1/2 sinyalinin engellenmesi gözlemlenen etkilerin bazılarında (Wulster-

Radcliffe ve ark., 2004) yanı sıra PPAR- α ve PPAR- γ 'nın (Lovren ve ark., 2010) aktivasyonunun artmasında rol oynadı.

Buna ek olarak, adiponektinin, kültürlenmiş makrofajlardaki (Folco ve ark., 2009) sitoplazma sinyali verme 3 gibi antienflamatuar özelliklere sahip çoklu genlerin ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir.

2.7.11. Anjiyogenez

Anjiogenezis, primer tümörlerin çoğalması ve metastazları için çok önemlidir. 1-2 mm boyutlarına kadar, tümörler difüzyon yoluyla yeterli besleyici maddeyi ve oksijeni emebilir. Bu noktadan sonra, daha fazla büyümeleri vaskülatüre yapışmayı gerektirir (Kerbel ve ark., 2000). Anjiyogenezin engellenmesinin tümör büyümesini baskıladığı (Bergers ve ark., 2008) gösterilmiştir ve umut verici bir terapötik hedefi temsil edebilir. Öte yandan anti-anjiyojenik tedavi dikkatle kullanılmalıdır, çünkü ortaya çıkan hipoksik çevre ve seçici basınç, bazı kanser türlerinde tümörjenez başlatan kaçan mekanizmaları destekleyebilir (Bergers ve ark., 2008). Yayımlanan sonuçlara dayanan adiponektinin neovaskülarizasyon üzerindeki etkisi, hem pro-hem de anti-anjiyojenik etkilerin bildirildiği için çelişkilidir.

Adiponektinin proanjiyojenik etkisi ile ilgili Ouchi ve ark. (2004), kılcal benzeri yapı oluşumunu indükleyebildiğini, insan göbek bağı endotel hücrelerinin göçünü arttırdığını ve in vivo kan damarı büyümesini teşvik ettiğini gösterdi. AMPK, Akt ve endotelial nitrik oksit sentazın aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (Ouchi ve ark., 2004). Ayrıca, ayrı bir çalışmada, adiponektin, kaspaz 3 aktivitesini baskılayarak endotel hücrelerini serum açlığa bağlı apoptozdan kurtardı (Kobayashi ve ark., 2004). Bu bulgular, hastaların diğer faktörlerin yanısıra kollajen arter oluşumunda bozulma sergilediği obezite ve metabolik sendrom vakalarında özellikle önemlidir (Shibata ve ark., 2004). Hipoadiponektinemin obezite ile gözlemlenen kardiyovasküler işlev bozukluğunu nedensel olarak ilişkilendirdiği öne sürülmüştür (Shibata ve ark., 2004). Aslında, bir arka ekstremite iskemi modelinde, adiponektin aracılı AMPK sinyali, anjiyogenez arttırdı ve bacak reperfüzyonunu geliştirdi (Shibata ve ark., 2004). Ayrıca, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık bağlamında, adiponektinin IL-18'in etkilerini tersine çevirdiği gösterilmiştir. Güçlü bir proinflamatuar sitokin olan IL-18,

aterosklerotik lezyonlarda giderek artmaktadır (Chandrasekar ve ark., 2008). Chandrasekar ve ark. (2008), adiponektin ile endotel hücrelerinin ön-muamelesi, APPL-1'e bağımlı AMPK fosforilasyon ve daha sonra PI3K / Akt sinyalleme yoluyla IL-18 aracılı apoptozu bloke etti. Adiponektin, aynı zamanda, yeni kan damarlarının oluşumuna katkıda bulunabilecek endotel öncü hücreler üzerinde pozitif etkilere sahiptir. Shibata ve ark. (2008) ve Yang ve ark. (2006) adiponektinin, sırasıyla, insan periferik kan mononükleer hücrelerinden (Shibata ve ark., 2008) ve insan periferik kan CD14 (+) monositlerinden (Yang ve ark., 2006) endotel hücre farklılaşmasını uyurabileceğini gösterdi. Ek olarak, adiponektin, Akt'e bağlı hücre bölünme kontrol proteini 42 homolog / Ras ile ilgili C3 botulinum toksin substratı 1 uyarımı (Nakamura ve ark., 2009) yoluyla endotel hücresi migrasyon aktivitesini arttırmayı ve ağ yapılarının oluşumunu (Shibata ve ark., 2008) arttırmayı başardı. Yukarıdaki bulguların klinik önemi, son zamanlarda diyabet vakalarında doğrulanmıştır. Leicht ve ark. (2011), diyabetik hastalardan izole edilen adiponektin ön-muamele edilmiş endotel progenitörlerinin çıplak farelerde xenograflarda belirgin şekilde yeni damarlanma kabiliyetleri sergilediğini kanıtladı. Böylece, adiponektinin proanjiyojenik rolü, güçlü antidiyabetik etkilere katkıda bulunabilir.

Karsinogenez bağlamında, MMTV-PyMT fare meme tümörü modelini kullanan in vivo çalışmalar, adiponektinin tümör vaskülatürü üzerinde pozitif bir etkisi buldu. Denzel ve ark. (2009), adiponektin yoksun farelerdeki tümörlerin artmış hipoksi ve apoptoz ile birlikte azalmış büyüme ve anjiyogenez sergilediğini gösterdi. Bu sonuçlar, fare meme tümör jenezinin erken aşamalarında (9 haf) Landskroner-Eiger ve arkadaşları (2009) tarafından doğrulandı. Şaşırtıcı bir şekilde, 12-14 hafta arasında, tümörler karakteristik olarak geç karsinomlara ilerlediğinde, adiponektin eksikliği ters etkilere neden olmuş ve tümör büyümesi ve metabolik aktiviteyi arttırmıştır (Landskroner-Eiger ve ark., 2009). Dolaşımdaki endotel öncülerinin artmış mobilize edilmesi ile birlikte tümör dokularında yukarı düzenlenen VEGF-A ifadesi, muhtemelen tümör büyümesini tetikledi (Landskroner-Eiger ve ark., 2009). Ek olarak, tümörler transkripsiyonel profillemeye (Landskroner-Eiger ve ark., 2009) ve artan pulmoner metastazlar (Denzel ve ark., 2009) ile görüldüğü gibi daha agresiflik sergiledi. Landskroner-Eiger ve ark. (2009), gözlenen anti-anjiyojenik stresin ve besin / oksijen akışının azalmasının, ilerleyen aşamalarda tümör hücrelerinin adiponektin eksikliğinin

neden olduğu bozuklukları önleyebileceği uyarlamalı bir mekanizmaya neden olduğunu öne sürdü.

Biriken kanıtlar, T-cadherin'in adiponektinin tümör neovaskularizasyonu üzerindeki etkilerine aracılık edebileceğini ima eder. T-Cadherin'in hepatosellüler karsinomda intratümöral kılcal damarlarında seçici olarak eksprese edildiği, ancak nonneoplastik hepatositlerde herhangi bir ekspresyon bulunmadığı bulundu (Adachi ve ark., 2006). Dahası, adiponektin ve T-cadherinin tümör vaskülatüründe kolokalize olduğu gösterilmiştir (Denzel ve ark., 2009) ve ilişki serum adiponektin düzeylerinin artmasıyla birlikte T-cadherin eksikliği üzerine kaybolmuştur (Hebbard ve ark., 2008). Dahası, adiponektin (Denzel ve ark., 2009) ve T-cadherin (Hebbard ve ark., 2008) boş fare, meme tümörü büyümesi ve fenotipinde çarpıcı paralellik sergilemektedir. Dolayısıyla, muhtemelen dolaşımdaki adiponektinin biyoyararlanımını düzenleyerek veya diğer reseptörlerle etkileşerek, T cadherin, adiponektin aracılı sinyalleme için endotel hücreleri seviyesinde gerekli görünmektedir. Fare meme tümörlerinde T-cadherin ve AdipoR2'nin tesadüfi azaltılması bu düşüncüyü desteklemektedir (Denzel ve ark., 2009).

Öte yandan, adiponektinin antianjiyojenik bir rolü olduğunu savunan çalışmalar bulunmaktadır. Adiponektin doğrudan proanjiyojenik büyüme faktörlerine (Wang ve ark., 2005) bağlanır ve hem makrofajlardan TNF- α üretimini hem de endotel hücreleri üzerindeki etkisini inhibe eder (Ouchi ve ark., 2000). TNF- α 'nin anjiyogenezi uyurabildiği gerçeği göz önüne alındığında, bu sonuçlar, adiponektinin vaskülatür üzerindeki dolaylı etkisini kanıtlar(Rose ve ark., 2004).

Önemlisi, fare zenograft deneyleri yukarıda belirtilen in vivo proanjiyojenik bulguları doğrudan çelişmektedir.

Brakenhielm ve ark. (2004), fare içine enjekte edilen sıçan fibrosarkom hücrelerinin adiponektin tedavisinin büyümesini engellediğini göstermiştir. Altta yatan mekanizma, büyümeyi arttıran anjiyojenezin kaybını içeriyordu (Bråkenhielm ve ark., 2004).

İn vitro deneyler, adiponektinin spesifik olarak endotel hücre proliferasyonunu ve göçünü azalttığını ve caspase 8 aracılı apoptozu indüklediğini ortaya koymuştur

(Brakenhielm ve ark., 2004). Benzer sonuçlar fare karaciğer kanseri modelinde elde edilmiştir. Adiponektin tedavisi, in vitro endotelial tüp oluşumunu inhibe ederken, tümör büyümesini ve invazivliğini azalttı ve mikrodamar yoğunluğunu azalttı. Rho ile ilişkili kinaz, interferon ile uyarılabilir protein 10, MMP9, anjiyopietin 1 ve VEGF'nin aşağı regülasyonunun karıştığı bulunmuştur (Man ve ark., 2010). Ayrıca, adiponektin, çıplak farelere enjekte edilen gastrik kanser hücrelerinin peritoneal metastazlarında neovaskülarizasyonu inhibe etti (Fenton ve ark., 2010).

Gözlemlenen tartışmalara olası bir açıklama kullanılan fare modelleri yatıyor. Adiponektinin antianjiyojenik rolü için kanıtlar xenograflardan elde edilirken, adiponektinin proanjiyojenik etkisine verilen destek, MMTV-PyMT fare meme tümörü modellerinden geldi. Otokton tümörler insan hastalıklarını nakilden daha doğru şekilde çoğaltabilir (Talmadge ve ark., 2007). Önemlisi, iki model arasındaki çelişkiler, özellikle de anjiyogenez durumunda, ilgili mikro ortamdaki değişkenliğin vaskülarizasyon üzerinde farklı etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir (Sikder ve ark., 2003). Antianjiyojenik araştırmalarda görülen bakteriyel olarak üretilen adiponektinin kullanımı ve rekombinant proteinin hazırlanışındaki değişiklikler insan durumunu tekrar ortaya koymada sorun yaratabilir (Landskroner-Eiger ve ark., 2009).

Özetle, adiponektinin tümör anjiyogenezindeki rolü tanımlanmalıdır. Bir olasılık, statinlerde bildirildiği gibi, adiponektinin fizyolojik ve patolojik anjiyogenezini farklı şekilde etkilemektedir (Sata ve ark., 2004). Ek olarak, adiponektinin, proliferasyon üzerindeki adiponektinin önceden tartışılan etkilerinden görülebileceği gibi, kanser hücresi türüne bağlı olabilmektedir. Ancak, meme tümörleri söz konusu olduğunda, kullanılan modeller arasındaki doğrudan karşılaştırma, adiponektinin genel bir proanjiyojenik katkısı olduğunu savunmaktadır. MMTV-PyMT modelinin, insan hastalığını yakından tekrar ortaya koyması önerilmiştir (Denzel ve ark., 2009).

Bu nedenle, anjiyogenez değil, hipoadiponektinemi ile indüklenen hipoksi ve seçici basınç artışı insan kanseri progresyonu için daha zararlı olabilir ve bu da tümörlerin aşırı agresif bir fenotip oluşturmaya izin verir (Landskroner-Eiger ve ark., 2009). Ayrıca, tümör ilerlemesindeki adiponektin düzeyindeki azalma ve hastalığın ilerleyen aşamalarında adiponektin eksikliği altında hızlandırılmış tümör büyümesi (Landskroner-Eiger ve ark., 2009), meme kanseri (Mantzoros ve ark., 2004), yüksek

histolojik derece (Sun ve ark., 2010) ve metastazlar (Dieudonne ve ark., 2006)riski artmış kadınlarda düşük adiponektin düzeylerini ilişkilendiren epidemiyolojik bulgularla uyumludur.Bu nedenle, adiponektinin genel antitümorijenik rolü muhtemel bir proanjiyojenik fonksiyon ile tutarlıdır.



3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız için 40 yaş üzeri kadınlardan oluşan 3 grup oluşturulması planlanmıştır. Çalışmamıza her bir grupta 30 kişi olmak üzere toplam 3 grupta 90 kadın dahil edilmiştir.

Birinci grup, kontrol grubu olarak belirlenmiş ve endometrial hiperplazi veya endometrium kanser tanısı almamış obez kadınlardan oluşturulmuştur.

İkinci grup, endometrium hiperplazi tanısı almış histerektomi olmamış kadınlardan ; üçüncü grup da, endometrium kanseri tanısı almış histerektomi olmamış kadın hastalardan oluşturulmuştur.

3.1. Numunelerin toplanması

Numuneler Aralık 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında toplanmıştır. Kontrol grubundaki kadınlar OMÜ Tıp Fakültesi Klinikleri'ne başvurmuş herhangi jinekolojik şikayeti olmayan kadınlardan; endometrium hiperplazi yada kanser teşhisi olan hastalar ise OMÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvurmuş hastalardan oluşturulmuştur. "Gönüllü olur-onam formu" ile rızaları alınmış ve çalışma hakkında bilgilendirme yapılmıştır. Örnekler alınmadan önce VKİ belirlemek amacıyla boy ve kiloları ölçülmüştür. Numuneler için sarı kapaklı jelli biyokimya tüpleri kullanıldı. Pıhtılaşması için oda ısısında 25 dk bekletildikten sonra Hettich Retina-400 model santrifüjde 3000 xg'de 10 dk. santrifüj edildi. Serum ayrıldıktan sonra -80 °C buzdolabında çalışma gününe kadar bekletildi. Çalışma zamanı örnekler ve kitlerin oda ısısında bekletilerek çözünmeleri sağlandı. Serum leptin, adiponektin ve rezistin konsantrasyonları ELİSA yöntemi ile belirlendi.

3.2. Adiponektin Ölçümü

Serum adiponektin konsantrasyonları ticari olarak piyasada bulunan Human ADP ELISA kit (Sun-Red Bio Company, Cat No. 201-12-1551, Shanghai, China) ile double-antibody sandwich method enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25 °C) bekletildi.

Kit İçindeki Kimyasallar

1. Standart (64mg/L) 0,5ml
2. Standart diluent 3ml
3. Microelisa Stripplate 12 well x 8 strips

4. Str-HPR-conjugate Reagent 6ml
5. 30 x wash solution 6ml
6. Biotin ADP Ab 1ml
7. Cromogen Solution A 6ml
8. Cromogen Solution B 6ml
9. Stop Solution 6ml

İlk olarak standartlar ve yıkama solusyonu hazırlandı. Standartlar 120µl Standart (64mg/L) ve 120µl Standart diluent (3ml) 'den seri dilusyonla Standart V-32mg/L, Standart IV-16mg/L, Standart III-8mg/L, Standart II-4mg/L, Standart I-2mg/L olarak beş adet standart hazırlandı. Yıkama solusyonu 30x wash solution (6ml) 30 defa distille su ile dilue edilerek hazırlandı.

Ölçüm

1. Microelisa plate'de ilk kuyucuk blank olarak belirlendi ve boş bırakıldı. Sonraki kuyucuklar sırası ile ilk beş kuyucuğa 50 µl Standart 1-5, diğer kuyucuklara ise 40 µl numune + 10 µl Biotin ADP Ab pipetlendi.
2. 1 saat 37 °C inkübasyona bırakıldı.
3. Platede her kuyucuk 350µl hazırlanmış yıkama solusyonu ile üç defa yıkandı.
4. Yıkama sonrası blank'de dahil olmakla tüm kuyucuklara 50 µl Cromogen Solution A +50 µl Cromogen Solution B pipetlendi
5. Işıktan korunarak 10 dk 37 °C inkübasyona bırakıldı.
6. İnkubasyon sonrası tüm kuyucuklar 50 µl stop solution pipetlendi
7. 15 dk içinde 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

3.3. Rezistin Ölçümü

Rezistin ölçümü Sun-Red Bio Human (RETN) ELİSA kit Katalog No. 201-12-03339 kullanılarak tayin edildi. Kit içindeki kimyasallar

1. Standart (64mg/L) 0,5ml
2. Standart diluent 3ml
3. Microelisa Stripplate 12 well x 8 strips
4. Str-HPR-conjugate Reagent 6ml
5. 30 x wash solution 6ml

6. Biotin ADP Ab 1ml
7. Cromogen Solution A 6ml
8. Cromogen Solution B 6ml
9. Stop Solution 6ml

İlk olarak standartlar ve yıkama solusyonu hazırlandı. Standatlar 120µl Standart (64mg/L) ve 120µl Standart diluent (3ml)'den seri dilusyonla Standart V-32mg/L, Standart IV-16mg/L, Standart III-8mg/L, Standart II-4mg/L, Standart I-2mg/L olarak beş adet standart hazırlandı. Yıkama solusyonu 30x wash solution (6ml)30 defa distille su ile dilue edilerek hazırlandı.

Ölçüm

1. Microelisa plate'de ilk kuyucuk blank olarak belirlendi ve boş bırakıldı. Sonrakı kuyucuklar sırası ile ilk beş kuyucuğa 50 µl Standart 1-5 , diğer kuyucuklara ise 40 µl numune + 10 µl Biotin ADP Ab pipetlendi
2. 1 saat 37 °C inkübasyona bırakıldı.
3. Platede her kuyucuk 350µl hazırlanmış yıkama solusyonu ile üç defa yıkandı.
4. Yıkama sonrası blank'de dahil olmakla tüm kuyucuklara 50 µl Cromogen Solution A +50 µl Cromogen Solution B pipetlendi
5. Işıktan korunarak 10 dk 37 °C inkübasyona bırakıldı.
6. İnkubasyon sonrası tüm kuyucuklar 50 µl stop solution pipetlendi
7. 15 dk içinde 450 nm dalga boyunda ölçüldü

3.4. Leptin ölçümü

Leptin ölçümü DIAsource Leptin-EASIA Kit katalog No KAP2281 kullanılarak yapıldı. Kit içinde

1. Microplate 96 kuyucuklu. Kullanıma hazır.
2. Ab/HRP 11 ml. Kullanıma Hazır
3. CAL 0. Lipofil: 1 ml distille su eklenerek hazırlanır.
4. CAL N. 5 adet Lipofil: 1 ml distille su eklenerek hazırlanır.
5. İNC/BUF 6 ml. Kullanıma hazır
6. Wash solution 10 ml. 200 kere distille su ile dilusyon yapılarakhazırlanır.
7. Control N. 2 adet lipofil. 0,5 ml distille su eklenerek hazırlanır.
8. CHROM/TMB 25ml. Kullanıma hazır.

9. Stop solution 25ml. Kullanıma hazır.

DIA source Leptin-EASIA, mikrotitrasyon plakası üzerinde gerçekleştirilen katı fazlı bir Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay'dır. Test, insan leptin'in farklı epitoplarına yönelik monoklonal antikorları (MAbs) kullanır.

Kalibratörler ve numuneler mikrotiter kuyucuk üzerinde kaplanan yakalama monoklonal antikor (MAb1) ve yabancı otu peroksidazı (HRP) ile etiketlenmiş bir monoklonal antikor (MAb2) ile reaksiyona girer. Bir sandviç: kaplanmış MAb 1 - insan Leptin - MAb 2 - HRP oluşumuna izin veren bir kuluçka döneminden sonra mikrotiterplate yıkanarak bağlanmamış enzim etiketli antikor kaldırılır. Bağlanmış enzim etiketli antikor bir kromojenik reaksiyon ile ölçülür. Kromojenik çözelti (TMB kullanıma hazır) ilave edilir ve inkübe edilir. Reaksiyon, Durdurma Çözeltisi ilave edilerek durdurulur ve mikrotiterplate daha sonra uygun dalga boyunda okunur. Substrat devri miktarı, Leptin konsantrasyonu ile orantılı olan absorbansı ölçerek renk düzeneği ile belirlenir.

EASIA okuyucunun kullanımı (3 OD birimine kadar doğrusallık) ve sofistike bir veri azaltma yöntemi (çok renkli veri azaltma), düşük aralıkta ve uzun bir kalibrasyon aralığında yüksek hassasiyetle sonuçlanır.

Kit çalışma yapılana kadar 2-8 ° C'de tutuldu.

Reaktifin Hazırlanması

A. Kalibratörler: Sıfır kalibratörü 1 ml distile su ile ve diğer kalibratörleri 0.5 ml distile su ile tekrar hazırladık.

B. Kontroller: Kontrolleri, 0.5 ml distile su ekleyerek hazırladık.

C. Çalışma Yıkama Çözeltisi: Homojenleştirmek için manyetik bir karıştırıcı kullanarak 1 hacim Yıkama Solüsyonuna (200x) 199 hacim distille su ilave ederek 600ml yıkama solüsyonununun hazırladık.

Numuneler Ve Hazırlık

Numuneler -80 ° C'de çalışma gününe kadar tutuldu. Kullanmadan önce tüm numuneler oda sıcaklığına getirildi. Hemolize ve lipemik numuneler kullanılmadı.

Çalışma Yöntemi

Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Tüm reaktifleri ve örnekleri yavaşça çalkalayarak iyice karıştırıldı. Yıkama Solüsyonunu hazırlamak için temiz mezur kullanıldı. Çapraz bulaşmayı önlemek için, her reaktif ve numunenin ilavesi için temiz bir kullanılıp atılan bir pipet kullandık. Yüksek hassasiyetli pipetler ve otomatik pipetleme ekipmanı kullandık. İnkübasyon sürelerine uygun hareket ettik.

Mikrotiter plate yıkandıktan sonra 15 dakika içinde Chromogenic Solution'ı dağıttık.

Kromojenik Çözelti ile inkübasyon sırasında, mikrotiterplate üzerinde doğrudan güneş ışığından koruduk.

Çalışma prosedürü ;

1. Her bir kalibratörden 50 µl pipetle, Kontrol ve Numuneleri uygun kuyucuklara pipetledik.
2. Tüm kuyucuklara 100 ul anti-Leptin-HRP konjugatı pipetledik. Bütün çukurlara 50 µl inkübasyon tamponu pipetledik.
3. Yatay bir çalkalayıcıda oda sıcaklığında, 700 rpm'de 2 saat inkübe ettik. Her bir kuyudaki sıvıyı aspire ettik.
4. Plakayı 4 kez her kuyucuğa 0.4 ml yıkama solüsyonu dağıtılarak her bir kuyucuğa içeriğini çekerek yıkandı.
5. Yıkama adımını takiben 15 dakika içinde her oyuğa 100 µl Chromogenic Solution pipetledik.
6. Mikrotiterplate'i, doğrudan güneş ışığından koruyarak, 700 rpm'de ayarlanmış yatay çalkalayıcıda oda sıcaklığında 30 dakika inkübe ettik.
7. Her kuyucuğa 200 µl Stop Solution pipetlendi.

8. 450 nm dalga boyunda okutup ve sonuçları kit prospektüsüne uygun olarak hesapladık.

3.5. İstatistiksel değerlendirme

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesi için “SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows v.15.0” paket programı kullanıldı. Sonuçlar, ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için oneway ANOVA ardından Tukey-Kramer post-hoc testi, normal dağılım göstermeyenler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tüm sonuçlar için p değeri 0.05’den küçük değerler anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Tablo 10. Test sonuçlarımız

	Kontrol grubu	Prekanseröz lezyonlu grup	Kanseröz	P değeri
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	30,75±0,45	34,74±0,74	35,76±1,36	p=0,0006
Adiponektin (ng/mL)	14133±1678	11546±1161	10468±1418	p<0,0001
Rezistin (ng/mL)	13,15±1,05	21,19±1,57	22,44±2,29	p<0,0001
Leptin (ng/mL)	47,74±1,51	55,18±1,69	59,9±1,86	p<0,0001
Adiponektin/Rezistin	1204±156	652±87	534±72	p<0,0001
Leptin/Rezistin	4,18±0,32	2,99±0,21	3,27±0,25	p=0,0154

Kontrol grubunda VKİ ortalaması 30,75±0,45 (kg/m²), 34,74±0,74 (kg/m²), Kanseröz, 35,76±1,36 (kg/m²) ve P değeri p=0,0006 olarak bulunmuştur.

Adiponektin kontrol grubunda 14133±1678 (ng/mL) , prekanseröz 11546±1161 (ng/mL) , kanseröz 35,76±1,36 (ng/mL) vep değeri p<0,0001bulundu.

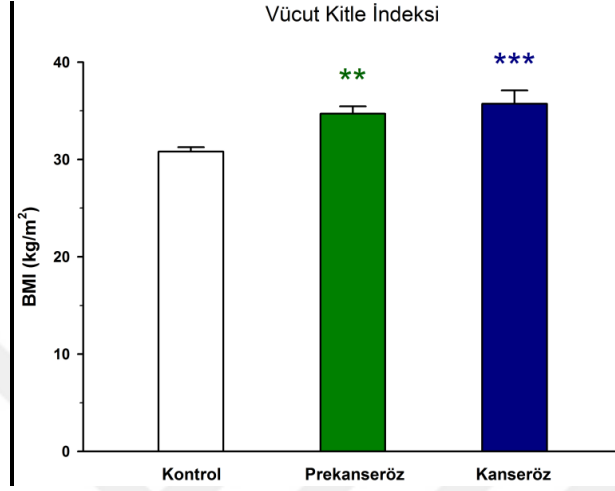
Rezistin kontrol grubunda 13,15±1,05(ng/mL), prekanseröz (21,19±1,57 ng/mL), 22,44±2,29 (ng/mL) ve p değeri p<0,0001.

Leptin kontrol grubunda 47,74±1,5 (ng/mL), kanseröz grubunda 55,18±1,69 (ng/mL), prekanserözgrubunda 59,9±1,86 (ng/mL) p değeri p<0,0001 olarak bulundu.

Adiponektin/Rezistin oranı kontrol grubunda 1204±156, prekanseröz 652±87, kanseröz 534±72, p değeri ise p<0,0001 bulundu.

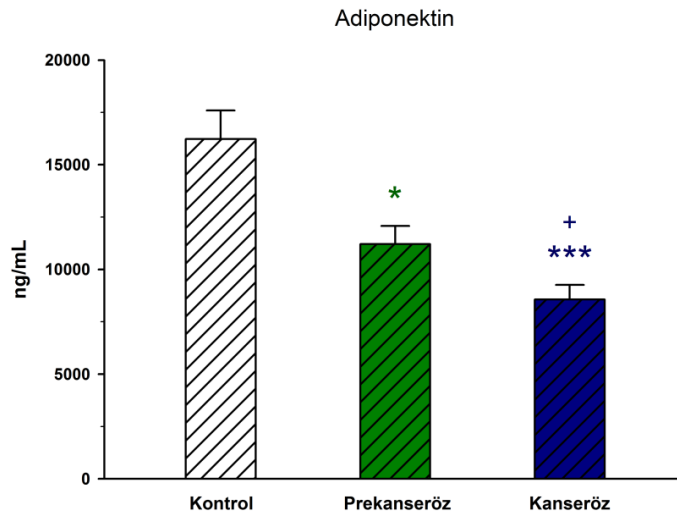
Leptin rezistin oranı kontrol grubunda 4,18±0,32, prekanseröz 2,99±0,21, kanseröz grupta 3,27±0,25, p değeri ise p=0,0154 olarak bulundu.

Gruplar arasındaki VKİ incelendiğinde (şekil 2); hem prekanseröz grup, hem de kanseröz grup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldi (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,001$). Ancak, prekanseröz ve kanseröz gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).



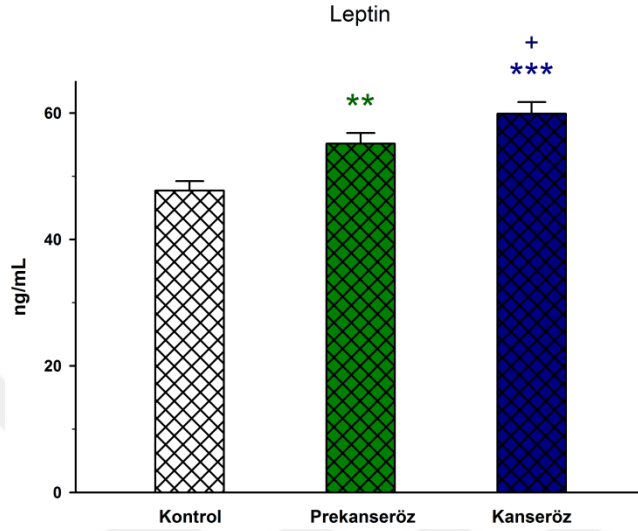
Şekil 2. Gruplar arasındaki VKİ karşılaştırması

Adiponektin düzeyleri incelendiğinde (şekil 3); hem prekanseröz grubun, hem de kanseröz grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,001$). Bunun yanında, kanseröz grubun prekanseröz gruba göre de anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$).



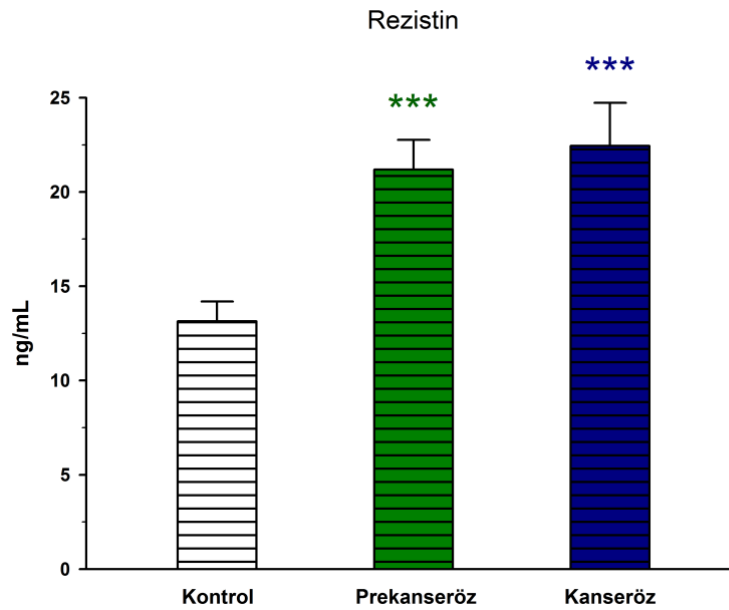
Şekil 3. Gruplar arasındaki adiponektin karşılaştırması

Leptin düzeyleri incelendiğinde (şekil 4); hem prekanseröz grubun, hem de kanseröz grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,001$). Ayrıca, kanseröz grup prekanseröz gruba göre de anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$).



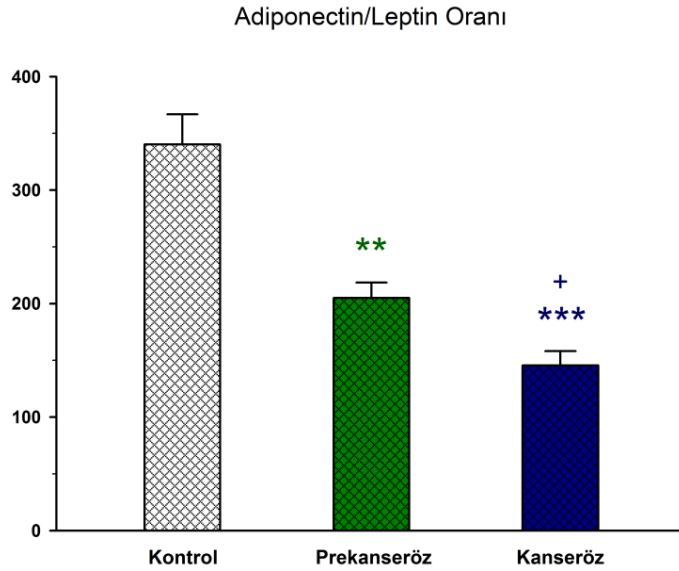
Şekil 4. Gruplar arasındaki leptin karşılaştırması

Rezistin düzeyleri açısından gruplar incelendiğinde (şekil 5); hem prekanseröz grubun, hem de kanseröz grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Ancak, prekanseröz ve kanseröz grupların arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).



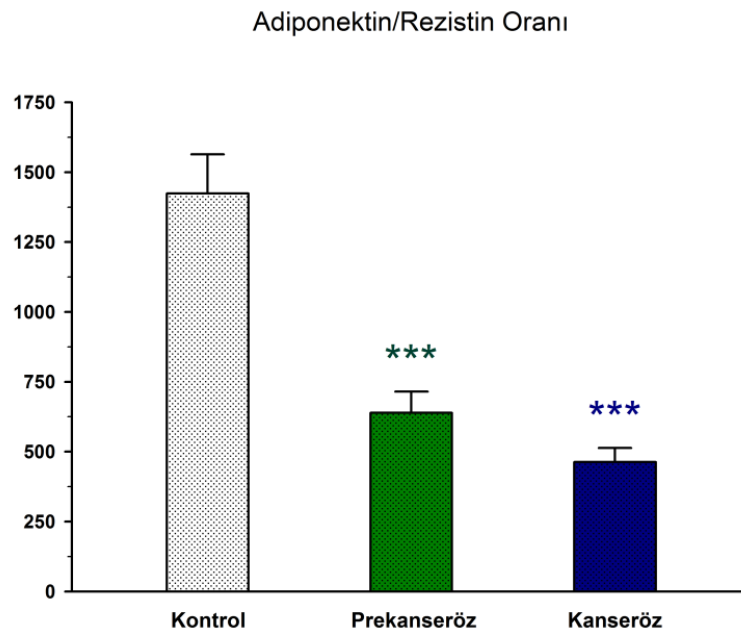
Şekil 5. Gruplar arasındaki Rezistin karşılaştırması

Kanseröz grubun adiponektin/leptin oranı hem prekanseröz gruba göre, hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi (şekil 6) (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,001$).



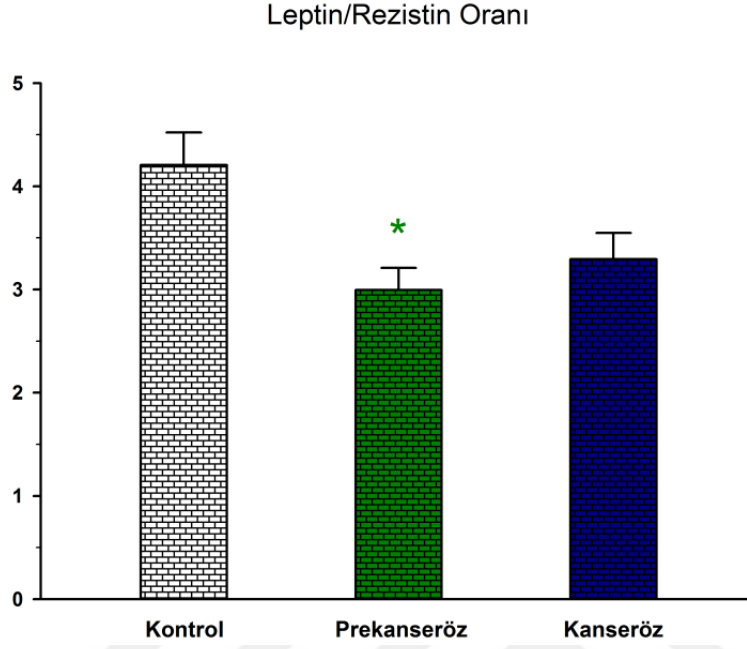
Şekil 6. Gruplar arasındaki adiponektin/leptin oranının karşılaştırması

Adiponektin/rezistin oranı incelendiğinde (şekil 7); hem prekanseröz grubun, hem de kanseröz grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi (şekil 7) (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$).



Şekil 7. Gruplar arasındaki adiponektin/rezistin oranının karşılaştırması

Leptin/rezistin oranında ise (şekil 8), sadece prekanseröz grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 8. Gruplar arasındaki leptin/rezistin oranının karşılaştırması

5.TARTIŞMA

Endometrial kanser kadınlarda göğüs, akciğer ve kolorektal kanseri sonrası dördüncü sırada görülen kanserdir. 2008 yılında teşhis edilen 40.100 yeni vaka ve 7470 hastalığa bağlı ölüm bulunmaktadır. Kadınlarda bu malignitenin gelişme riski %2.6'dır (Jemal ve ark.,2008). Erken evrelerde genellikle tespit edilmesine rağmen geç evrelerde saptanan kanserler yüksek morbidite ve mortalite seviyeleri ile ilişkilidir (Rose ve ark.,2004). Hastalığın insidansı her yıl giderek artmaktadır ve literatüre göre endometrial kanser mortalitesi 1987'den 1998'e kadar iki katına çıkmıştır (Jemal ve ark.,2008; Gruenigen ve ark.,2005). Dahası, diğer kanserlerden kaynaklanan insidans ve ölüm oranları son on yılda azalmış olsa da, endometrial kanser oranları yükselmeye devam etmektedir. Hastalığın insidansı her yıl yavaş yavaş artmaktadır ve bu artışın altında yatan nedenler çok faktörlüdür ancak artan obezite salgını muhtemelen önemli katkıda bulunan bir faktördür.

Çalışmamızda grupların vücut kitle indeksleri (VKİ) incelendiğinde prekanseröz grup ve kanseröz grupta VKİ, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak, prekanseröz ve kanseröz gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Kanser teşhisi konulan kadınlarda ve prekanseröz lezyonlu kadınlarda VKİ leri yüksek bulunması her iki durumun ortaya çıkmasında obezitenin etkin rol oynadığını düşündürmektedir.

Batı ülkelerini daha dramatik biçimde etkilemekle birlikte, obezite prevalansı küresel olarak artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan araştırmalara göre obezite oranlarında eşsiz bir artış yaşandığı görülmüştür ve birçok büyük epidemiyolojik çalışma, obezitenin (vücut kütle indeksi, $VKİ>30$) ve özellikle morbid obezitenin ($VKİ>40$) tüm nedenlerden ölümün artmış bir oranı ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Sjöström ve ark.,2007; Mokdad ve ark.,2003). Tip II diyabet insidansı ve diğer obezite odaklı eşlik eden hastalıklar da artmakta ve obezite salgınının doğrudan bir sonucu olduğu tahmin edilmektedir (Calle ve ark.,2004).

Epidemiyolojik araştırmalar obeziteyi çeşitli kanser türleri ile ilişkilendirir, ancak obezitenin tümörözene neden olduğu mekanizmalar spesifik kansere göre değişmektedir. Bu mekanizmalar içinde insülin direnci ve bunun sonucunda ortaya çıkan kronik hiperinsülinemi, steroid hormonların biyoyararlanımında artış ve lokalize inflamasyon yer alır (Abu-Abid ve ark.,2002). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm

kanser ölümlerinin % 15-20'sinde aşırı kilo ve obezite ile ilişkilendirilebilmektedir (Calle ve ark.,2004). Birçok çalışma, yağlanmanın endometriyum, kolon, göğüs, böbrek, yumurtalık, yemek borusu, mide, pankreas, safra kesesi ve karaciğer kanserlerinden kaynaklanan insidansın ve/veya ölümün artmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (Sjöström ve ark.,2007;Calle ark.,2003).

Endometrial kanser ve onun öncülü olan endometriyum hiperplazisi için en önemli risk faktörleri, karşılanmamış östrojen, sedatif bir yaşam tarzı ve obezitedir (Schouten ve ark.,2004). Endometrial kanser, obeziteye bağlı olan ilk kanser olarak kabul edilmektedir. Aşırı vücut ağırlığına atfedilen endometrial kanser vakalarının yüzdesi artmaktadır ve son tahminler Tip 1 endometriyum kanseri hastalarının % 90'ının obez olduğuna işaret eder ve bu oran meme kanseri olan kadınların yaklaşık iki katıdır (Gruenigen ve ark., 2005).

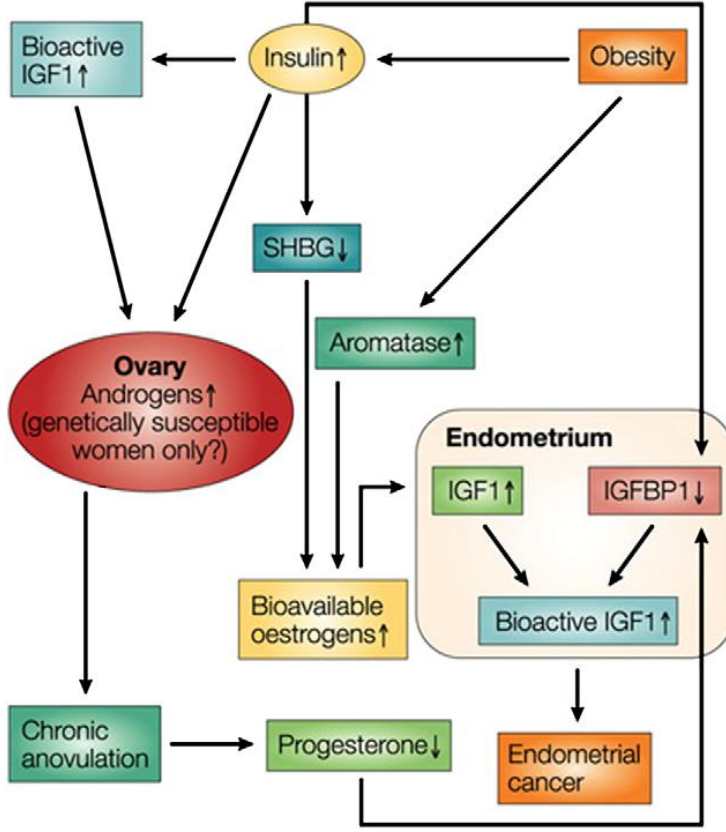
O halde, endometrial kanser insidans hızlarının, obezite oranlarının en hızlı yükseldiği Batı toplumlarında 10 katına kadar çıkması şaşırtıcı değildir. Schouten ve ark. (2007) obezitenin endometrial kanser riskini 4,5 kat arttırdığını göstermiştir. Obezite, postmenopozal dönemdeki endometrial kanser riskini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda premenopozal kadınlarda da görülmektedir. Tüm kanser vakalarının % 25'i premenopozal ya da perimenopozal kadınlarda görülür. Premenopozal endometrial kanserli bir retrospektif seride obezite ve nulliparite kanser gelişiminde en güçlü risk faktörleri olduğu bulunmuştur (Soliman ve ark., 2005).

Von Gruenigen ve ark. (2006) yaptığı bir çalışmada erken evre endometrial kanser tanısı konulduktan sonra kadınlarda tespit edilen obezitenin mortalite riskini arttırdığını göstermiştir. VKİ >40 olan kadınlarda, normal kanserli kadınlara kıyasla tüm kanserlerden ölüm riski % 60 daha fazladır. Yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışma, VKİ ve birkaç kanser arasındaki ilişkiyi incelemiş ve endometrial kanserli obez kadınlarda kanser ölümünün belirgin şekilde artmış olduğunu göstermiştir (Calle ve ark.,2003). VKİ 30-34 arasında olan obez endometrial kanserli hastalar için ölüm riskinin 2.53 olduğu bulunmuştur. Buna karşılık göğüs kanserinde ölüm riski 2.12 (VKİ >40), herhangi bir kanserden ölüm için ise ölüm riski 1.62 idi.

Obezitenin endometrium kanseri riskini arttırdığı ve genel popülasyonda daha yüksek mortalite oranları ile bağlantılı olduğu bilinmesine rağmen, endometrial kanserden kurtulanlar arasında obezite ile mortalite arasındaki ilişki belirsizdir (Arem

ve Irwin,2013). Arem ve Irwin (2013) 74 çalışmanın metaanalizini yaparak çok değişkenli ayarlama sonrasında endometrial kanserli kişiler arasında obezite ile yüksek olanın istatistiksel olarak veya marjinal olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bildirildi.

Obezite, tedaviden sonra da hastalar için en büyük sağlık tehditlerinden birini teşkil etmektedir. Tip 1 (östrojene bağımlı) endometrium kanser hastalarının yaklaşık %70-90'ı obezdir (Gruenigen ve ark.,2005). Çalışmalar, endometrial kanserli kadınların, endometrium kanser bulunmayan kadınlarla karşılaştırıldığında tip II diyabet ve kalp rahatsızlığı gibi diğer obezite kaynaklı sağlık problemlerinden mortalite riskini önemli ölçüde artırdıklarını ortaya koymaktadır (Jemal ve ark.,2002). Ayrıca, Calle ve ark.(2003) tarafından yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışma morbid obezitenin endometrial kanserden ölüm riskinde önemli artışa neden olduğunu göstermiştir. Halen, obezite ile kanser riskini ilişkilendiren mekanizmalara verilen en güçlü destek, obezitenin metabolik ve endokrin etkilerini ve bunların peptid ve steroid hormon üretiminde indüklediği değişiklikleri içerir (Calle ve ark.,2004;Kaaks ve ark.,2002). Hem obezite hem de endometrium kanseri ile ilişkili bir dizi biyolojik belirteç, neoplastik dönüşümün gelişiminde rol oynayabilir. Obezite, resim 1'de gösterilen çeşitli endokrin yollarla endometriyum kanseri riskini artırdığı öne sürülmektedir.



Nature Reviews | Cancer

Resim 1. Gynecologic Oncology 114 (2009) 121–127

Chia ve ark.(2007) yaptıkları çalışmada obezite ve diyabet öyküsünün endometrial kanser teşhisini takiben mortalite riskini artırabileceğini göstermektedir. Modesitt ve ark.(2007) yaptıkları çalışmada obezitenin derecesiyle endometrial kanser teşhisini takiben mortalite riskini artırabileceğini göstermektedir. Mauland ve ark.(2011) yaptıkları çalışmada 1981-2009 yılları arasında Haukeland Üniversitesi Hastanesinde endometrium karsinoması için tedavi edilen 1129 kadın dahil edilmiş ve yüksek VKİ'nin endometrium kanseri ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.

Park ve ark.(2014) endometrium adenokarsinomlu vücut kütle indeksi 25 den (obez olmayan grup) daha düşük ve vücut kitle indeksi 25 den (obez grup) büyük hastalarda yaptıkları çalışmada; yüksek VKİ olup zayıflamış kadınlarda, VKİ diğer prognostik faktörlerle ilişkili bulunmamış ve bu kadınların hastalısız sağ kalımı ve nedene özgü sağkalım üzerinde çok az etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Everett ve ark. (2003) cerrahi olarak tedavi edilen endometriyum kanseri olan hastalar retrospektif

olarak gözden geçirilmiş ve VKİ > 40 olan hastaların endometrial kanseri ile ilişkili bulmuşlardır. Jeong ve ark. (2010) tedavi edilen endometrioid uterin kanseri olan hastaların kayıtları gözden geçirilmiş ve artmış VKİ artışlarıyla endometrium kanseri arasında anlamlı ilişki bulmuş ve yüksek bir VKİ'nin endometrioid kanseri için belirgin bir risk faktörü olduğunu, bununla birlikte, obez kadınların daha erken tümör evrelerine rağmen, genel sağ kalım ile ilişkili olmadığını bildirmiştir. Temkin ve ark. (2007) endometrial kanser nedeniyle tedavi gören kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada; hastalar tanı konduğunda histolojilerine göre gruplara ayrılmış ve endometrial kanserli hastalarda VKİ'nin artması hayatta kalma avantajı ile ilişkili bulunmuştur.

Adiponektin, adipoz hücreler tarafından salgılanan bir sitokindir. Aynı zamanda insülin direncinin bir işaretidir; düşük seviyelerde adiponektin, hiperinsülinemi ve insülin direncinin derecesi ile korelasyon gösterir (Cong ve ark.,2007). Soliman ve ark. (2006) yaptığı bir çalışmada endometrium kanseri hastalarında adiponektin düzeyinin endometrial kanser ile ters orantılı olduğunu bulmuşlardır . Avrupa Kanser ve Beslenme Araştırması Prospektif İncelemesi'nde yapılan ayrı bir alt çalışma, dolaşımdaki yüksek adiponektin düzeylerinin, diğer obezite ile ilişkili risk faktörlerinden bağımsız olarak, azalmış endometrial kanser riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Cust ve ark.,2007). Bu sonuçlar çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda kanseröz grupta tespit edilen adiponektin düzeyleri hem prekanseröz gruba hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Kanseröz gruptaki konsantrasyonlar prekanseröz gruba göre de anlamlı olarak düşük bulundu.

Adiponektinin endometriyum kanseri riskini etkileyebileceği önemli bir metabolik yol, esas olarak iskelet kasında artan yağ asidi oksidasyonu, hepatik glukoz üretiminin inhibisyonu, insülin sinyal iletiminin geliştirilmesi ve insülin için çevresel doku duyarlılığının artması yoluyla kan insülini ve glukoz seviyelerini azaltmaktır (Kadowaki ve Yamauchi 2005; Lihn ve ark.,2005). Dolaşımdaki insülin ve glukoz seviyeleri, doğrudan ve dolaylı eylemler yoluyla artmış endometrial kanser riskiyle ilişkilidir (Hara ve ark.,2002; Furberg ve Thune,2003; Lukanova ve ark.,2004) İnsülin, SHBG ve IGFBP'leri down-regüle ve yumurtalık cinsiyet steroid üretimini up-regüle edebilir, böylece total ve biyolojik olarak kullanılabilir östrojen ve androjen seviyelerini

ve IGF-I biyoaktivitesini artırabilir (Hara ve ark.,2002; Furberg ve Thune,2003; Lukanova ve ark., 2004).

Progesteron ile dengelenmeyen yükseltilmiş östrojen seviyelerine maruz kalma, endometrium kanseri etiyojisi için baskın hipotezdir (Hara ve ark.,2002). Bununla birlikte, östrojen ve progesteronların dengesizliğine katkıda bulunan faktörler endometriyumun inflamasyon oranını artırma eğilimindedir (Modugno ve ark.,2005).

Adiponektin, güçlü antiinflamatuvar aktiviteye sahip olabilir ve bu nedenle sitokinler TNF- α , IL-6 ve C-reaktif proteinin üretim ve hareketlerini inhibe ederek proinflamatuvar ve neoplastik etkilerini potansiyel olarak önleyebilir (Takemura ve ark.,2006; Kelesidis ve ark.2006). Bu sitokinler, nükleer faktör- β aktivitesini artırma ve endometriyumdaki siklooksijenaz-2 ekspresyonunu ve prostaglandin E2 seviyeleri up-regüle etmesi yoluyla endometriyum karsinogenezisinin, başlatılmasına ve desteklenmesine etki etmektedir (Ouchi ve ark.,2000; Kadowaki ve Yamauchi 2005). IL-6 ve TNF- α aynı zamanda çevresel ve tümör östrojen sentezini uyarabilmektedir (Kelesidis ve ark.2006; Modugno ve ark.,2005). Buna ek olarak, TNF- α insülin direncine ve kronik hiperinsülinemiye aracılık eder (Hotamisligil ve ark.,1995).

Adiponektin, endometrial ve diğer dokulardaki çeşitli sinyal yollarını doğrudan aktive ederek tümör hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını engellemektedir (Kelesidis ve ark.2006). Bu sinyal yolları, aktive protein kinaz dahil (Takemura ve ark.,2006; Lou ve ark.,2005), insülin direncini, hücre proliferasyonunu, protein sentezini, apoptozu ve anjiyogenezini düzenleyen belirli enzimler ve transkripsiyonel faktörler üzerinde doğrudan etkileri olduğu gösterilmiştir (Kelesidis ve ark.2006; Lou ve ark.,2005). Ayrıca, adiponektin, membran reseptörlerine bağlanmalarını önleyerek, birkaç mitojenik büyüme faktörünün proliferatif etkilerini inhibe edebilir (Kelesidis ve ark.2006; Wang ve ark.,2005).

Fazla kilo ve obezite, insülin direnci ile ilişkilidir (Kaaks ve ark.,2002 ; Bergman ve Mittelman,1998). Düşük adiponektin konsantrasyonu insülin direnci için bir belirteçdir (Abbasi ve ark.,2004) ve Pamela ve ark.(2005) obeziteden bağımsız insülin direncinin endometrium kanseri için bir risk faktörü olduğu bildirmiştir.

Adiponektin hemen hemen sadece adipositler tarafından salgılanır ve VKİ ile negatif olarak korelasyon gösterir. Adiponektin konsantrasyonlarının, insülin direnci ve insülin konsantrasyonları ile obezite derecesine göre daha ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Abbasi ve ark.,2005). Obezite ile endometrial kanser arasındaki korelasyon iyi bilinmesine rağmen, normal kilolu kadınlarda neden endometrial kanser gelişmesi fikri tam açıklanamamıştır.

Tek başına gözlem verilerine dayanarak, düşük adiponektin düzeylerinin, diğer obezite ile ilişkili fizyolojik risk faktörlerinin üzerinde, endometrial kanser etyolojisine ne kadar katkıda bulunduğunu belirlemek zordur. C-peptid veya serbest östradiol için adiponektin-risk ilişkisinin, adiponektinin kanser riskine etkisinin aracılık edilebileceğini düşündürmektedir. VKİ yüksek olan postmenopozal kadınlarda artmış insülin düzeyleri ve kullanılabilir östrojen seviyeleri azalmıştır (Kaaks ve ark.,2002).

Birçok çalışma, adiponektinin endometrial kanser riskini azaltmaya yönelik mekanizmaları ele almıştır. Bir ana mekanizma, adiponektinin kan insülini düzeylerini düşürmesi olabilir (Kadowaki ve Yamauchi,2005; Lihn ve ark.,2005) ve bu nedenle insülin upregüle östrojen, endometrial kanser için baskın risk faktörlerinden biridir, çünkü kanser gelişimini inhibe edebilir (Cust ve ark.,2007; Dallal ve ark 2013). Buna ek olarak, adiponektin düzeyinin, insülin direnci üzerinden endometrium karsinogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Soliman ve ark.,2006; Friedenreich ve ark.,2012; Luhn ve ark.,2013). Dal Maso ve ark.(2004) yüksek kan şekeri ve insülin düzeylerine neden olan yüksek glisemik yük diyetlerinin doğrudan endometrium kanseri riski ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir.

İnflamasyonun tümörün başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Lu ve ark., 2006). Adiponektin, anti-inflamatuar etkinliğe sahip olabilir ve aynı zamanda potansiyel olarak endometrial kanser riskini de azaltabilir (Kelesidis ve ark.,2005; Takemura ve ark.,2006). Adiponektinin, caspaz aracılı endotel hücreleri apoptosisini başlattığı ve anti-anjiyogenez ve anti-tümör aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (Brakenhielm ve ark.,2004). Dahası adiponektin, östrojen reseptör a ve vasküler endotel büyüme faktörünü inhibe edebilir, böylece hücre proliferasyonunu, invazivliği ve in vitro anjiyogenezini baskılayabilir (Ma ve ark.,2013). Adiponektin, membran reseptörleri ile olan etkileşimlerini bloke ederek çeşitli mitojenik büyüme

faktörlerinin proliferatif etkilerini bastırabilir (Kelesidis ve ark.,2005; Wang ve ark.,2005). Dolayısıyla dolaşımdaki endometrial kanser gelişiminde koruyucu bir rol oynamaktadır (Friedenreich ve ark.,2012; Luhn ve ark.,2013; Ma ve ark.,2013).

Fizyolojik olarak adiponektin sentez, salgılanmasını ve metabolizmasını düzenleyen faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir. Adiponektin seviyelerinin olası düzenleyicileri olarak insülin, hormonlar (örneğin testosteron), % 10 veya daha fazla kilo kaybı, proinflamatuvar sitokinler, bazı ilaçlar ve muhtemelen diyet faktörleri ve sürekli fiziksel aktivite söz konusudur (Ouchi ve ark.,2000; Kadowaki ve Yamauchi 2005).

Tersine, adiponektinin kendisinin glikoz ve insülin, proinflamatuvar sitokinler ve muhtemelen diğer hormonların kan seviyeleri üzerinde düzenleyici etkileri vardır (Kelesidis ve ark.2006; Lou ve ark.,2005). Bu nedenle, adiponektin düzeyleri ile endometrial kanser riski arasında karmaşık bir fizyolojik ilişki mevcut olabilir. Öte yandan, endometrial kanser, menopoz sonrası kadınlarda premenopozal kadınlara göre daha sıktır (Ali 2013). Petriodu ve ark.(2003) endometrial kanserli hastalarda vaka-kontrol çalışmasında adiponektinin, özellikle 65 yaş altındaki kadınlarda endometrium kanser riskiyle ters orantılı olduğuna dair kanıt bulmuş ve bu ilişki IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, leptin, hastalığın bilinen diğer risk faktörleri ve VKİ'nin olası etkilerinden bağımsız olduğunu belirtmiştir. Anne ve ark.(2007) endometrium kanseri geçirmiş ve kontrol grubu arasında yaptığı çalışmada dolaşımdaki yüksek adiponektin düzeyi, diğer obezite ile ilişkili risk faktörlerinden bağımsız olarak endometriyum kanseri riskinin azalması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Moon ve ark.(2017) in vivo ve in vitro yaptıkları çalışmada adiponektinin endometrium kanserini önleyebileceğini bildirmiştir. Li ve ark.(2015) yaptıkları çalışmada dolaşımdaki düşük adiponektin düzeyinin endometrial kanser riskini arttırırken, yüksek adiponektin düzeyi postmenopozal kadınlarda bu riski azaltırdığını ve biyolojik belirteç olarak adiponektin endometrial kanserin erken tanısı ve hastalığın izlenmesinde umut verici bir araç olabileceğini bildirmiştir. Ohbuchi ve ark.(2013) serum adiponektininde bir azalma ile endometrial kanser riski arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiş ve adiponektininin endometrial kanser oluşumunun bağımsız bir belirteç olabileceğini ileri sürmüştür. Zheng ve ark.(2015) yaptıkları meta-analizde, dolaşımdaki adiponektin seviyesi ile endometrial

kanser arasında ters korelasyon olduğunu ve daha yüksek seviyeler için riskte % 53'lük bir düşüş olduğunu düşündürmektedir. Yapılan analizlerinde ve incelenen tüm popülasyonlarda doz yanıt analizi, her 1 g/ml'lik adiponektin artışının endometrial kanser riskinde %3'lük bir düşüşe karşılık geldiğini göstermektedir (Zheng ve ark.,2015).

Leptin, obez gen tarafından kodlanan ve esasen beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan çok işlevli bir peptid hormondur. Leptin, beyaz yağ dokusunun adipositleri tarafından sentez edilen obezite geninin (Ob geni) ürünüdür (Bray ve ark., 2002; 2003). Leptinin "leptin" kelimesinden kaynaklandığı gibi leptinin temel fizyolojik fonksiyonu, besin alımını azaltarak veya enerji tüketimini arttırarak vücut yağını bastırmak için bir geribildirim döngüsünde bir sinyal olarak hareket etmektir. Buna ek olarak, leptinin ergenlik, reproduksiyon ve immünolojik tepki başlangıcı ile ilgili olanlar da dahil olmak üzere diğer nöroendokrin süreçleri etkilediği bulunmuştur (Hobanian ve ark.,2003). Leptinin temel fonksiyonunun, lipid metabolizmasının ve enerji dengesinin modülasyonu olduğuna inanılmaktadır. Leptin reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir (White ve ark.,1996). Şu anda 6 bilinen leptin reseptör alt tipi vardır; uzun reseptörün fonksiyonel bir leptin reseptörü olduğuna inanılmaktadır. Kandaki leptinin konsantrasyonu obezite derecesine bağlıdır ve hiperleptinemi, obez kadınların ortak bir özelliğidir (Rosenbaum ve ark.,1995). Leptin sinyal alımı, reseptörünü leptin bağladıktan sonra JAK2 / STAT3 ve ERK1 / 2 sinyal iletim yolları yoluyla başlanır (Sweeney,2002). Catalano ve ark. (2009). leptinin düzenlenmesi tam olarak açıklanamamış olsa da, adipoz dokuda leptinin ekspresyonunun insülin, glikokortikoidler tarafından arttırıldığı ve östrojenler ve β -adrenerjik agonistler ve muhtemelen androjenler tarafından düşürülür (Anastasiadis ve ark.,2000). Yağ dokusundan türetilmiş en önemli hormonlardan biri olan leptin, enerji dengesi ve vücut ağırlığı kontrolünde önemli bir oyuncu olup karbonhidrat ve lipid metabolizmasının kontrolünde yer alır. Aynı zamanda bazı organlarda normal ve hastalık hallerinde bir büyüme faktörü olarak görev yapar (Sharma ve ark.,2006;Cust ve ark.,2007). Leptin, endometriyumun çoğalmasında rol oynamaktadır.

Çalışmamızda kanser teşhisi almış olan kadınlarda leptin seviyelerinin hem prekanseröz lezyonlu gruba hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı belirlendi, ek olarak prekanseröz ve kanseröz gruplar arasında da anlamlı fark bulundu. Bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde yakın tarihli bir çalışmada, endometrial hiperplazi veya endometrial kanserli obez postmenapozal kadınlarda leptin düzeyleri, kanserli olmayan obezlerinkinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Cymbaluk ve ark.,2008). Leptin ile endometrial kanser hücre çoğalmasının teşvik edilmesi, STAT3 ve ERK2 sinyal yollarının aktivasyonunu içeriyor gibi görünmektedir (Cust ve ark.,2007).

Catalano ve ark. (2009) , leptinin STAT ve CREB sinyal yoluyla ekspresyonunu arttırdığını ve insan endometriyum kanseri çoğalmasını teşvik ettiğini bildirmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar leptin düzeylerinin endometrial tümörögenез ile pozitif korelasyona sahip olduğunu göstermiştir (Petridou ve ark.,2002). Leptin konsantrasyonu, endometrium karsinoması ve endometrial hiperplazisi olan hastalarda artar ve leptin, endometrial hiperplazi gelişimine karışabilir (Cymbaluk ve ark.,2008).

Gao ve ark. (2010) leptinin JAK2 / STAT3, MAPK / ERK ve PI3K / AKT sinyal yollarını aktive ettiğini ve endometrial karsinom hücre dizisinde artmış DNA sentezi ve hücre proliferasyonu ile sonuçlanan down regule gen COX-2 ve PGE2'nin ekspresyon düzeylerini arttırdığını bildirdi.

Obezite endometrial karsinom ve meme kanseri gibi çeşitli malign tümörler için önemli bir risk faktörüdür (Bray ve ark.,2002a,2005b). Kanıtlar, obezitenin, ekstra gonadal aromatisasyon reaksiyonları yoluyla estron üretiminin artmasına yol açan endometriyum kanserinde önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Lili Liu ve ark. (2013) endometrium kanser hücre kültüründe yaptıkları çalışmalarda leptinin ortamın önemli bir bileşeni olduğunu ve endometrial karsinoma hücre çoğalmasını P450 aromataz ve östradiol sentezi arttırarak uyardığını bildirmiştir. Sonuçlar leptinin bir hücre büyüme faktörü olarak işlev görebileceğini ortaya koymaktadır.

P450, endoplazmik retikulumda bulunan anahtar bir enzimdir ve androjenin östrojene dönüşümünü katalize etmekten sorumludur (Takase ve ark.,2006). Östrojen, özellikle östradiol (E2), tümörögenезde önemli bir rol oynamaktadır ve endometrial

karsinom da dahil olmak üzere östrojene bağımlı tümörlerin gelişimini etkilemektedir (Hecht ve Mutter,2006). Ito ve ark (2006) endometrial tümör sorununun estron (E2 ve E1) konsantrasyonlarının kandan birkaç kat fazla olduğunu ve endometrial tümör sorununun E2 konsantrasyonunun normal endometrial dokudaki konsantrasyondan daha yüksek olduğunu buldu (Berstein ve ark.,2006). Bu sonuçlar, östrojen metabolizması ve tümör içindeki sentezin endometrium karsinomasının gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiştir.Tümör hücrelerindeki östrojen, P450arom tarafından katalize edilen androjen, androstenedion ve testosterondaki aromatzasyondan kaynaklanmaktadır (Lili ve ark.,2013). Bu veriler, leptinin, endometrium karsinom hücrelerinde P450arom'un aktivasyonu yoluyla lokal östrojen oluşumunu arttırdığını göstermektedir. P450arom inhibitörü olan letrozol eklendiğinde artmış östradiol konsantrasyonu ve artmış hücre çoğalma oranı açıkça azalmıştır (Liu ve ark.,2013).

Endometrium karsinoması ve endometrial hiperplazisi olan hastalarda serum leptin konsantrasyonunun yükseldiği bildirilmiştir (Rosenbaum ve ark.,1996). Bu sonuçlar, leptinin endometrial hiperplazide yer aldığını, ancak altta yatan mekanizmaların aydınlatılmadığını göstermektedir.

Endometryum kanseri hormon bağımlı bir neoplazidir. Leptinin, androstendionun estrona dönüşümünü katalize eden bir enzim olan aromataz 2 'i aktive ettiği bilinmektedir. Bu metabolik yol perimenopoz döneminde yumurtalıkların salgı fonksiyonu durduğunda önem kazanır ve adrenal androstendion östrojenlerin estrojenin tek öncüsü haline gelir, periferik ekstraglandüler süreçte androstendion'dan üretilen baş postmenopozal östrojen aromatzasyon büyük oranda yağ dokusunda gerçekleşir. Endometrial kanserin bir risk faktörü olarak obezite, düzenli salgı miktarını azaltan ve dolayısıyla leptin seviyelerini düşüren düzenli fiziksel aktivite ile önlenabilir (Gao ark., 2009).

Çalışmamızda kanseröz grubun adiponektin/leptin oranı hem prekanseröz gruba göre hem de kontrole göre anlamlı olarak düşüktü. Yağ dokusu, leptin ve adiponektin gibi adipokinler olarak adlandırılan çeşitli sitokinleri üretir. Leptin obezite ile pozitif yönde ilişkilidir ve gıda alımı ve enerji dengesi düzenleyicisi olarak bilinir. Leptin pankreas β -hücrelerinin fonksiyonunu iyileştirerek glikoz homeostazını geliştirir, ancak leptin obezite hastalarının çoğunda patolojik etki etmektedir (Yahata ve ark.,2010).

Obez bireylerde leptin direnci, insülin hassasiyetini ve salgılanmasını zayıflatır ve bu nedenle leptin bu gibi durumlarda hiperinsülinemiye katkıda bulunur (Gnacinska ve ark.2009). Adiponektin, obezite ile negatif olarak ilişkilidir ve düşük adiponektin düzeyinin, hiperinsülinemi ve adipoziteden bağımsız olarak insülin direnci derecesi ile yüksek korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (Hanley ve ark.2007). Leptin-adiponektin (leptin / adiponektin) oranı diyabetik ve diyabetik olmayan kişilerde insülin direnci için marker bir belirteç olduğu kabul edilmiştir (Finucane ve ark., 2009; Oda ve ark.,2008). Yakın tarihli çalışmalar, leptin/adiponektin oranının insülin direncinin tek başına adiponektin veya leptin seviyelerine göre daha iyi bir göstergesi olabileceğini önermektedir (Inoue ve ark.,2005). Ayrıca leptin ve adiponektin serumda kararlı olduğu için leptin/adiponektin oranı açlık plazma glikoz seviyeleri veya HOMA-R kullanımından daha hassas ve güvenilir olabilir, buna karşılık insülin değildir (Finucane ve ark.,2009). Yeni çalışmalar leptin/adiponektin oranının insülin direncinin yanı sıra farklı fizyolojik koşulların değerlendirilmesinde önemli bir faktör olabileceğini önermektedir.

Çalışmalar, obezite, leptin ve adiponektinin çeşitli kanser türleri için artmış bir risk ile ilişkisini tanımladı. Göğüs, kolon ve prostat kanserleri için dolaşımdaki leptinin konsantrasyonu ile kanser riski arasındaki pozitif ilişkiler bildirilmiştir (Guadagni ve ark.,2009;Wu ve ark.,2009;Li ve ark.,2010). Öte yandan meme ve kolon kanseri için adiponektin düzeyleri ile kanser riskinin ters ilişkileri bildirilmiştir (Guadagni ve ark.,2009; Tworoger ve ark.,2007).

Rezistin adipokin ailesinin bir üyesidir ve ilk çalışmalarda resistinin kemirgenlerde insülin direncine ve adiposit farklılaşmasına neden olabileceği rapor edilmiştir (Steppan ve ark.,2001; Rajala ve ark.,2003). Rezistin biyolojik aktivitesi çok net olmasa da, son yıllarda artmış serum resistin düzeylerini gastrik (Nakajima ve ark.,2009), kolon (Al-Harithy ve Al-Ghafari,2010) ve meme kanseri (Hou ve ark.,2007;Kang ve ark.,2007) ile ilişkilendiren çalışmalar yayınlanmıştır. Son yapılan çalışmalar, rezistin düzeylerindeki yükselme ile meme kanseri tümörü boyutuyla pozitif korelasyon göstermiştir (Hlavna ve ark.,2011).

Bu yeni bulgulara ve gözlemlere dayanarak, endometrial kanserli hastaların kontrollerden farklı olarak serum rezistin düzeylerinde değişim gösterebilir mi hipotezi

verildi. Yapılan çalışmalarda, rezistin düzeylerinde yükselme, meme kanseri tümörü boyutuyla pozitif korelasyon göstermiştir. Obezitenin endometrium kanser riskini artırması ve VKİ ile rezistin arasında olan pozitif korelasyon olması endometrium kanserinde rezistin rolü varmı sorusu doğurdu. Bazı çalışmalar yüksek serum rezistin düzeyleri ile yüksek VKİ ve obezite arasında bir korelasyon olabileceğini göstermiş (Azuma ve ark.,2003; Yılmaz ve ark.,2009), ve çelişkili çalışmalar yayınlanmıştır (Sınorita ve ark.,2010;Bajnok ve ark.,2008). Serum rezistin düzeyleri ile endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çok az yapılmıştır.

Osawa ve arkadaşları (2004), Japonya'daki tip 2 diabetes mellitus hastalarında, rezistin genindeki polimorfizm ile dolaşımdaki rezistin seviyesi arasında korelasyon buldular. Bazı çalışmalar rezistin genindeki bu bilgiyi doğrularken (Tsukahara ve ark.,2009; Hussain ve ark.,2009), Hlavna ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada ise böyle sonuç bulamadı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere rezistin düzeyleri açısından bakıldığında, prekanseröz ve kanseröz grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Prekanseröz grup ile kanseröz grup arasında da anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Rezistin adipoz doku tarafından üretildiği, ancak makrofajların insanlarda rezistin açısından daha önemli bir kaynak olduğu bildirilmiştir (Patel ve ark.,2003). Bokarewa ve ark.ları NF-kB yolağı vasıtasıyla pro-inflamatuar sitokinlerin up regüle edilmesiyle rezistinin güçlü pro-inflamatuar özellikler uyguladığını bulmuştur (Bokarewa ve ark.,2005).

Son veriler, in vitro makrofajların endotoksin veya proinflamatuvar sitokinler ile uyarılmasının rezistin üretiminde belirgin bir artışa neden olduğunu göstermektedir (Fantuzzi,2005). Diğer klinik çalışmalarda, rezistin görünüşte VKİ'den bağımsız olan, ancak aterosklerozun risk faktörlerine bağlı inflamatuvar belirteçlerle ilişkilendirilmiştir (Shetty ve ark.,2004;Reilly ve ark.,2005).

Enflamasyonun kanser gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunan risk faktörü olarak tanınmaktadır (Sun ve ark.,2010;Harris ve ark.,2003). Resistin, insanlardaki iltihap ile ilişkili olarak yeni bir salgılanan protein gibi görünmektedir ve iltihap ile karsinogenez arasında moleküler bağlantı sağlayabilir.

Hlavna ve ark. (2011), endometrial kanserli hastaların, rezistinlerin dolaşımdaki düzeylerini kontrollere kıyasla önemli ölçüde arttırdığını göstermektedir. Bu çalışmada serum rezistin düzeyleri ile endometrium kanseri olan hastaların, dolaşımdaki rezistin düzeylerini kontrol grubuna göre önemli derecede arttırdığını göstermiştir. İlhan ve ark.ları da rezistin düzeylerinin endometrium kanserli kadınlarda ilerleme evresi riskini öngörebileceği fikrini bildirmiştir ve ayrıca rezistin düzeyinin lenf nodu metastazı için bir belirteç olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Bu çalışma endometrial kanserli hastaların serumunda rezistin düzeylerinin endometrium kanseri olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Daha önce yapılan in vitro ve vaka kontrol çalışmalarından elde edilen kanıtlar, rezistini inflamasyon ile kanser arasında yeni bir bağ olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular ile bizim bulgularımız tamamen farklıdır.

Çalışmamızda kanseröz grubun adiponektin/leptin oranı hem prekanseröz gruba göre hem de kontrole göre anlamlı olarak düşük bulundu. Kanseröz grubun adiponektin/rezistin oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olmasına rağmen prekanseröz gruba göre anlamlı değildi. Leptin/rezistin grubunda ise sadece prekanseröz grup ile kontrol grubunda anlamlılık tespit edildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Gruplar arasındaki vücut kitle indeksleri incelendiğinde; hem prekanseröz grup, hem de kanseröz grup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,001$). Ancak, prekanseröz ve kanseröz gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

2. Adiponektin düzeyleri incelendiğinde; hem prekanseröz grubun, hem de kanseröz grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,001$). Bunun yanında, kanseröz grubun prekanseröz gruba göre de anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

3. Leptin düzeyleri incelendiğinde; hem prekanseröz grubun, hem de kanseröz grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,001$). Ayrıca, kanseröz grup prekanseröz gruba göre de anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

4. Rezistin düzeyleri açısından gruplar incelendiğinde; hem prekanseröz grubun, hem de kanseröz grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Ancak, prekanseröz ve kanseröz grupların arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

5. Kanseröz grubun adiponektin/leptin oranı hem prekanseröz gruba göre, hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,001$).

6. Adiponektin/rezistin oranı incelendiğinde; hem prekanseröz grubun, hem de kanseröz grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$).

7. Leptin/rezistin oranında ise, sadece prekanseröz grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızı bütçe kısıtlılığımızdan dolayı maligniteye gidişte yol gösterebilecek olan tümör belirteçlerini ekleyemedik. Tümör belirteçleri ile klinik gidişat arasında korelasyon incelenebilirdi. Hastalara ait ifadelerinde menarş ve

menopoza giriş yaşları doğru bir şekilde tespit edilemedi. Menarş ve menapoza giriş yaşları ile olası ilişki değerlendirilebilirdi.

Sonuç olarak çalışma sonunda elde ettiğimiz bilgilerle adiponektin düzeyleri, leptin düzeyleri ve adiponektin/leptin oranlarının takibi endometrial prekanseröz lezyonu bulunan hastaların endometrial kansere gidişte takipleri açısından umut verici görünmektedir.



KAYNAKLAR.

- Aaronson SA 1991 Growth factors and cancer. *Science* 254:1146–115.
- Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, Reaven PD 2004 Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 53:585–590.
- Abu-Abid S, Szold A & Klausner J 2002 Obesity and cancer. *Journal of Medicine* 33 73–86.
- Acharya S, Esthappan J, Badiyan S, et al. Medically inoperable endometrial cancer in patients with a high body mass index (BMI): Patterns of failure after 3-D image-based high dose rate (HDR) brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2016;118:167–172.
- Adachi Y, Takeuchi T, Sonobe H, Ohtsuki Y 2006 An adiponectin receptor, T-cadherin, was selectively expressed in intratumoral capillary endothelial cells in hepatocellular carcinoma: possible cross talk between T-cadherin and FGF-2 pathways. *Virchows Arch* 448:311–318
- Ahima RS & Osei SY 2004 Leptin signaling. *Physiology and Behavior* 81 223–241.
- Al-Harithy Rn, Al-Ghafari Ab. Resistin in human colon cancer. Increased expression independently of resistin promoter C-180G genotype. *Saudi Med J*; 31: 495–500.
- Allison KH, Tenpenny E, Reed SD, Swisher EM, Garica RL. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008;16:329–43.
- Allott EH, Hursting SD. Obesity and cancer: Mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22:R365–R386
- Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. *Van Tıp Dergisi* 2006; 13(4): 138-149
- Alzahrani B, Iseli TJ, Hebbard LW. Non-viral causes of liver cancer: does obesity led inflammation play a role? *Cancer Lett* 2014;345:223–9.
- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491–505.
- Anastasiadis P.G., Skaphida P.G., Koutlaki N.G., Galazios G.C., et al. “Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding”. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2000, 21, 131.

- Ando S, Catalano S: The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:263-275
- Anne E. Cust, Rudolf Kaaks, Christine Friedenreich, Fabrice Bonnetet al. Plasma Adiponectin Levels and Endometrial Cancer Risk in Pre- and Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(1):255–263 Printed in U.S.A. Copyright © 2007 by The Endocrine Society doi: 10.1210/jc.2006-1371
- Antonsen SL, Ulrich L, Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecologic oncology*. 2012;125(1):124-8.
- Apay SE, Pasinlioğlu T. Obesity and Pregnancy. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8(4):345-350
- Arditi JD, Venihaki M, Karalis KP, Chrousos GP 2007 Antiproliferative effect of adiponectin on MCF7 breast cancer cells: a potential hormonal link between obesity and cancer. *Horm Metab Res* 39:9–13
- Arem and Irwin Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review *Int J Obes (Lond)*. 2013 May ; 37(5): 634–639. doi:10.1038/ijo.2012.94.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, et al. 2002 Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 105:2893–2898
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, et al. 1999 Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257:79–83
- Aronis KN, Vamvini MT, Chamberland JP, Sweeney LL, et al. 2012 Short-term walnut consumption increases circulating total adiponectin and apolipoprotein A concentrations, but does not affect markers of inflammation or vascular injury in obese humans with the metabolic syndrome: data from a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Metabolism* 61:577–582
- Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30: 113-8.
- Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003; 11: 997–1001. doi:10.1038/oby.2003.137
- Azuma K, Oguchi S, Matsubara Y, et al. Novel resistin promoter polymorphisms: association with serum resistin level in Japanese obese individuals. *Horm Metab Res* 2004;36: 564–70.

- Baanders-van Halewyn EA, Blankenstein MA, Thijssen JH, de Ridder CM, de Waard F. A comparative study of risk factors for hyperplasia and cancer of the endometrium. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5:105–12.
- Bado A, Levassure S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP. The stomach is a source of leptin. *Nature*. 1998; 394- 790
- Bajnok L, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, et al. Relationship of serum resistin level to traits of metabolic syndrome and serum paraoxonase 1 activity in a population with a broad range of body mass index. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 592–9. doi:10.1055/s-2008-1065350
- Banerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 2001;276:25970–3.
- Banga A, Unal R, Tripathi P, Pokrovskaya I, Owens RJ, Kern PA, Ranganathan G 2009 Adiponectin translation is increased by the PPAR α agonists pioglitazone and omega-3 fatty acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E480–E489
- Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS 2007 Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 86:s858–s866
- Barnes KM, Miner JL. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. *Curr Protein Pept Sci* 2009;10:96–107
- Batte BA, Bruegl AS, Daniels MS, et al. Consequences of universal MSI/IHC in screening endometrial cancer patients for Lynch syndrome. *Gynecol Oncol*. 2014;134:319–325
- Bauche IB, Ait El Mkaem S, Rezsöházy R, Funahashi T, Maeda N, Miranda LM, Brichard SM 2006 Adiponectin downregulates its own production and the expression of its AdipoR2 receptor in transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 345:1414–1424
- Beavis AL, Cheema S, Holschneider CH, et al. Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk. *Gynecol Oncol Rep*. 2015;13:71–75
- Beesley VL, Eakin EG, Janda M, Battistutta D. Gynecological cancer survivors' health behaviors and their associations with quality of life. *Cancer Causes Control* 2008;19(7):775–82.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE 2001 The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7:947–953
- Berg AH, Combs TP, Scherer PE 2002 ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13:84–89

- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96:939-949.
- Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001; 322:193.
- Bergers G, Hanahan D 2008 Modes of resistance to antiangiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 8:592-603
- Berstein LM, Tchernobrovkina AE, Gamajunova VB, et al. Tumor estrogen content and clinico-morphological and endocrine features of endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:245-9.
- Binder PS, Mutch DG. Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Women's health*. 2014;10(3):277-88.
- Bitton-Worms K, Rostoker R, Braun S, Shen-Orr Z, LeRoith D: The effect of leptin administration on mammary tumor growth in diabetic mice. *Horm Metab Res* 2013;45:655-659.
- Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD & Flier JS 1999 The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *Journal of Biological Chemistry* 274 30059_30065
- Bjorbaek C, Uotani S, da Silva B & Flier JS 1997 Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *Journal of Biological Chemistry* 272:32686_32695
- Bjorge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer* 2007;120(2):378-83.
- Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to physiology and disease in women and men. *Physiology(Bethesda)* 2016;31:258-269.
- Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2198-204.
- Blüher M, Williams CJ, Kloening N, Hsi A, Ruschke K, et al. 2007 Gene expression of adiponectin receptors in human visceral and subcutaneous adipose tissue is related to insulin resistance and metabolic parameters and is altered in response to physical training. *Diabetes Care* 30:3110-3115
- Blüher S, Bullen J, Mantzoros CS 2008 Altered levels of adiponectin and adiponectin receptors may underlie the effect of ciliary neurotrophic factor (CNTF) to

- enhance insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Horm Meta Res* 40:225–227
- Blüher S, Ziotopoulou M, Bullen Jr JW, Moschos SJ, Ungsuan L, Kokkotou E, Maratos-Flier E, Mantzoros CS 2004 Responsiveness to peripherally administered melanocortins in lean and obese mice. *Diabetes* 53:82–90
- Blüher S, Bullen Jr JW, Kelesidis T, Mantzoros CS 2007 Regulation of adiponectin and its receptors in response to development of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292:E1079–E1086
- Boeing H: Obesity and cancer--the update 2013. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:219-227.
- Bogan JS, Hug C, Wang J, Ahmad NS, Tsao TS, Lodish HF 2004 T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:10308–10313
- Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 952-6.
- Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174: 5789–95.
- Bouwman F, Smits A, Lopes A, et al. The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery: An institutional study and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015;139:369–376.
- Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101: 2476–2481
- Bray F, Dos Santos Silva I, Moller H, Weiderspas E. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1132–42.
- Bray GA. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr* 2002;132(Suppl. 11):3451S–5S.
- Briana DD, Malamitsi-Puchner A 2009 Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci* 16:921–937
- Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF 2010 Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* 37:11–32

- Bronsky J, Karpíšek M, Bronská E, Pechová M, Jancíková B, et al 2006 Adiponectin, adipocyte fatty acid binding protein, and epidermal fatty acid binding protein: proteins newly identified in human breast milk. *Clin Chem* 52:1763–1770
- Bub JD, Miyazaki T, Iwamoto Y 2006 Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 340:1158–1166
- Buechler C, Wanninger J, Neumeier M 2010 Adiponectin receptor binding proteins—recent advances in elucidating adiponectin signalling pathways. *FEBS Lett* 584:4280–4286
- Bullen Jr JW, Bluher S, Kelesidis T, Mantzoros CS 2007 Regulation of adiponectin and its receptors in response to development of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292:E1079–E1086
- Bulun SE, Simpson ER. Regulation of aromatase expression in human tissues. *Breast Cancer Res Treat.* 1994;30:19–29.
- Byeon JS, Jeong JY, Kim MJ, Lee SM, Nam WH, Myung SJ, Kim JG, Yang SK, Kim JH, Suh DJ 2010 Adiponectin and adiponectin receptor in relation to colorectal cancer progression. *Int J Cancer* 127:2758–2767
- Calle EE, Kaaks R 2004 Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4:579–591
- 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.
- Catalano S, Giordano C, Rizza P, et al. Evidence that leptin through STAT and CREB signaling enhances cyclin D1 expression and promotes human endometrial cancer proliferation. *J Cell Physiol* 2009;218:490–500.
- Cavalieri E, Chakravarti D, Guttenplan J, et al. Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: Implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1766:63–78.
- Cavalieri E, Rogan E. The molecular etiology and prevention of estrogen-initiated cancers: Ockham's Razor: Pluralitas non est ponenda sine necessitate. Plurality should not be posited without necessity. *Mol Aspects Med.* 2014;36:1–55.
- Cavalieri EL, Rogan EG. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: Their minimization leads to cancer prevention. *Clin Transl Med.* 2016;5:12.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR 2003 Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 26:2442–2450
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR 2003 Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 26:2442–2450

- Chandrasekar B, Boylston WH, Venkatachalam K, et al. 2008 Adiponectin blocks interleukin-18-mediated endothelial cell death via APPL1-dependent AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and IKK/NF- κ B/PTEN suppression. *J Biol Chem* 283:24889–24898
- Chang S, Hursting SD, Contois JH, et al. Leptin and prostate cancer. *Prostate* 2001;46:62–7.
- Chatterjee TK, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ. Res.* 2009;104:541–549.
- Chen C, Chang YC, Lan MS, Breslin M: Leptin stimulates ovarian cancer cell growth and inhibits apoptosis by increasing cyclin d1 and mcl-1 expression via the activation of the mek/erk1/2 and pi3k/akt signaling pathways. *Int J Oncol* 2013;42:1113-1119.
- Chen DC, Chung YF, Yeh YT, et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett* 2006;237:109–14.
- Chen H, Montagnani M, Funahashi T, et al. 2003 Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 278:45021–45026
- Chen J, Tan B, Kareris E, Zervou S, Digby J, et al. 2006 Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia* 49:1292-1302
- Chen MP, Tsai JC, Chung FM, Yang SS, et al. 2005 Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:821–826
- Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a metaanalysis. *PLoS One* 2012;7(12):e51446.
- Chia; P A Newcomb; A Trentham-Dietz; J M Hampton. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society.* 17(2):441-6, MAR 2007 DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00790.
- Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B 2004 Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR α , PPAR γ , and LXR. *Biochem Biophys Res Commun* 314: 151–158
- Chiu YC, Shieh DC, Tong KM, Chen CP, et al. 2009 Involvement of AdipoR receptor in adiponectin-induced motility and $\alpha_2\beta_1$ integrin upregulation in human chondrosarcoma cells. *Carcinogenesis* 30:1651–1659

- Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, Rifai N, Stampfer M, Rimm EB. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 2001;157:495–503
- Cinti S, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J. Lipid Res.* 2005;46:2347–2355.
- Clark LH, Ko EM, Kernodle A, et al. Endometrial cancer survivors' perceptions of provider obesity counseling and attempted behavior change: Are we seizing the moment? *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26:318–324
- Clark TJ, Mann CH, Shah N, et al. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109:313–21.
- Çöl M. Halk Sağlığı Yönünden Obezite. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 1998; 51(3):173-176
- Colgan TJ, Norris HJ, Foster W, Kurman RJ, Fox CH. Predicting the outcome of endometrial hyperplasia by quantitative analysis of nuclear features using a linear discriminant function. *Int J Gynecol Pathol* 1983;1:347–52.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer Endometrial cancer and oral contraceptives: An individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015;16:1061–1070.
- Collazo-Clavell ML. Safe and effective management of the obese patient. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1255 9.
- Cong L, Gasser J, Zhao J, Yang B, Li F, Zhao AZ 2007 Human adiponectin inhibits cell growth and induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells, HEC-1-A and RL95 2. *Endocr Relat Cancer* 14:713–720
- Conroy MB, Sattelmair JR, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Lee IM. Physical activity, adiposity, and risk of endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2009;20(7):1107e15.
- Cook KS, et al. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science.* 1987;237:402–405.
- Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G, Bondioni S, Beck-Peccoz P, SpadaA 2005Adiponectin expression in human fetal tissues during midandlate gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2397–2402

- Coskun U, Gunel N, Toruner FB, et al. Serum leptin, prolactin and VEGF levels in patients with breast cancer. *Neoplasma* 2003;50: 41–6.
- Cowherd RB, Cowerd RB, Asmar MM, Alderman JM, et al. TP 2010 Adiponectin lowers glucoseproduction by increasing SOGA. *Am J Pathol* 177:1936–1945
- Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, et al. Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:255–63.
- Cymbaluk A, Chudecka-Głaz A, Rzepka-Gorska L. Leptin levels in serum depending on body mass index in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:74–7.
- Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, et al. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1160–3.
- Dal Maso L, Tavani A, Zucchetto A, Montella M, , et al. Anthropometric measures at different ages and endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 2011;104(7):1207e13.
- Dalamaga M, Karmaniolas K, Papadavid E, Pelekanos N, et al. Hyperresistinemia is associated with postmenopausal breast cancer. *Menopause* 2013;20:845–51.
- Dalamaga M. Resistin as a biomarker linking obesity and inflammation to cancer: potential clinical perspectives. *Biomark Med* 2014;8:107–18.
- Dallal CM, Brinton LA, Bauer DC, Buist DS, Cauley JA, et al: Obesity-related hormones and endometrial cancer among postmenopausal women: A nested case-control study within the b~fit cohort. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:151-160.
- Danese E, Montagnana M, Minicozzi AM, et al. The role of resistin in colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2012;413:760–4.
- Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15004
- Deepa SS, Dong LQ 2009 APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E22–E36
- Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5452–5.
- Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB, Cornu O, Brichard SM 2004 Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatorycytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 145:5589–5597

- Delporte ML, Brichard SM, Hermans MP, Beguin C, Lambert M 2003 Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:22–29
- Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5814–30.
- Deng L, Feng J, Broaddus RR. The novel estrogen-induced gene EIG121 regulates autophagy and promotes cell survival under stress. *Cell Death Dis.* 2010;1:e32.
- Denzel MS, Hebbard LW, Shostak G, Shapiro L, Cardiff RD, Ranscht B 2009 Adiponectin deficiency limits tumorvascularization in the MMTV-PyV-mT mouse model of mammary cancer. *Clin Cancer Res* 15:3256–3264
- Dieudonne MN, Bussiere M, Dos Santos E, Leneuve MC, Giudicelli Y, Pecquery R 2006 Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 345: 271–279
- Dijkhuizen FP, Mol BW, Broilman HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;89:1765–72.
- Donohoe CL, Doyle SL, Reynolds JV. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol Metab Syndr* 2011;3:12.
- Drabkin HA, Gemmill RM 2010 Obesity, cholesterol, and clear-cell renal cell carcinoma (RCC). *Adv Cancer Res* 107: 39–56
- Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, Tripodi MF, Rinaldi L, Restivo L, Cioffi M, Ruggiero G, Adinolfi
- E. Everett, M.D., H. Tamimi, M.D., B. Greer, M.D., E. et al The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 90 (2003) 150–157. doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00232-4
- Ebina K, Fukuhara A, Ando W, Hirao M, Koga T, et al. 2009 Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol* 28:445–451
- Eken SM, Jing H, Chernogubova E, Maegdefessel L. Making sense in antisense: therapeutic potential of noncoding RNAs in diabetes-induced vascular dysfunction. *J Diabetes Res* 2013;2013:834727
- Elias CF: Leptin action in pubertal development: Recent advances and unanswered questions. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:9-15.
- El-Shal AS, Pasha HF, Rashad NM. Association of resistin gene polymorphisms with insulin resistance in Egyptian obese patients. *Gene* 2013;515:233–8.

- Emilsson V, Arch JR, de Groot RP, Lister CA & Cawthorne MA 1999 Leptin treatment increases suppressors of cytokine signaling in central and peripheral tissues. *FEBS Letters* 455 170_174.
- Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(2):135-6.
- Epplein M., Reed S.D., Voigt L.F., Newton K.M., Holt V.L., Weiss N.S.: “Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history”. *AmJ Epidemiol.*, 2008, 168, 563.
- Ersoy R, Çakır B. Obezite. *Turk Medical Journal* 2007;1:107- 116.
- Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:717–37.
- Esposito K, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:1799–1804. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2000, 21, 131.
- Fader AN, Arriba LN, Frasure HE and von Gruenigen VE: Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarker, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 114: 121-127, 2009
- Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300:674-678.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9; quiz 920. doi:10.1016/j.jaci.2005.02.023
- Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:525–9.
- Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke E. _soproterenol inhibits resistin gene expression through a Gs-protein-coupled in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001; 500:60-63
- Fayad R, Pini M, Sennello JA, Cabay RJ, Chan L, Xu A, Fantuzzi G 2007 Adiponectin deficiency protects mice from chemically induced colonic inflammation. *Gastroenterology* 132:601–614
- Felix AS, Gaudet MM, La Vecchia C, et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: A pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer*. 2015;136:E410–E422.

- Fenton JJ, Birmingham JM 2010 Adipokine regulation of colon cancer: adiponectin attenuates interleukin-6-induced colon carcinoma cell proliferation via STAT-3. *Mol Carcinog* 49:700–709
- Fenton JJ, Birmingham JM, Hursting SD, Hord NG 2008 Adiponectin blocks multiple signaling cascades associated with leptin-induced cell proliferation in Apc Min/_ colon epithelial cells. *Int J Cancer* 122:2437–2445
- Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133:157–70.
- Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, et al. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: A pooled analysis of three Italian case-control studies. *Br J Cancer*. 2015;112:1816–1821.
- Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O'Rahilly S, Balkau B, et al. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia* 2009;52:2345–9.
- Fiorelli JL, Herzog TJ, Wright JD. Current treatment strategies for endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:1149–57.
- Fisher FM, Trujillo ME, Hanif W, Barnett AH, et al. 2005 Serum high molecularweight complex of adiponectin correlates better with glucosetolerance than total serum adiponectin in Indo-Asianmales. *Diabetologia* 48:1084–1087
- Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315:2284–2291.
- Folco EJ, Rocha VZ, Lo'pez-Illasaca M, Libby P 2009 Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10. *J Biol Chem* 284:25569–25575
- Fraser I.S., Critchley H.O., Munro M.G., Broder M.: “Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding?”. *Hum. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:847–850.
- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:847–50.

- Friedenreich CM, Langley AR, Speidel TP, et al.: Case-control study of markers of insulin resistance and endometrial cancer risk. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:785-792.
- Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer*. 2003; 104: 669–676
- Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS 2004 Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr* 134:295–298
- Gallagher EJ, LeRoith D 2011 Minireview: IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology* 152:2546–2551
- Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al: Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 207:266.e1-12, 2012.
- Gao J, Tian J, Lv Y, et al. Leptin induces functional activation of cyclooxygenase- 2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells. *Cancer Sci* 2009;100:389–95.
- Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, Cardona-Muñoz EG, Salazar- Paramo M, González-Ortiz M, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2002; 2: 138-41.
- Gavrila A, Chan JL, Yiannakouris N, et al. 2003 Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4823–4831
- Gavrila A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, et al. 2003 Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4823–4831
- Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, et al. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecol Oncol*. 2008;111:41–45.
- Gerber M, Boettner A, Seidel B, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4503–9.

- Gnacinska M, Malgorzewicz S, Stojek M, Lysiak-Szydlowska W, Sworczak K. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Adv Med Sci* 2009;54: 150–7.
- Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al.. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 4, 2002, 49-55. DOI: 10.1046/j.1463-1326.2002.00181
- Gol K., Saracoglu F., Ekici A., Sahin I.: “Endometrial patterns and endocrinologic characteristics of asymptomatic menopausal women”. *Gynecol. Endocrinol.*, 2001, 15, 63.
- Gouni-Berthold I, Giannakidou E, Faust M, et al. Resistin gene 3'-untranslated region +62G → A polymorphism is associated with hypertension but not diabetes mellitus type 2 in a German population. *J Intern Med* 2005;258:518–26
- Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, et al. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol* 2007;25: 1476–81.
- Grossmann ME, Ray A, Dogan S, Mizuno NK, Cleary MP 2008 Balance of adiponectin and leptin modulates breast cancer cell growth. *Cell Res* 18:1154–1156
- Guadagni F, Roselli M, Martini F, Spila A, et al. Prognostic significance of serum adipokine levels in colorectal cancer patients. *Anticancer Res* 2009;29:3321–7.
- Gutin B, Ramsey L, Barbeau P, Cannady W, Ferguson M, Litaker M et al. Plasma leptin concentrations in obese children: Changes during 4-mo periods with and without physical training. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 388- 94.
- Habeeb BS, Kitayama J, Nagawa H 2011 Adiponectin supports cell survival in glucose deprivation through enhancement of autophagic response in colorectal cancer cells. *Cancer Sci* 102:999–1006
- Hada Y, Yamauchi T, Waki H, Tsuchida A, et al. 2007 Selective purification and characterization of adiponectin multimerspecies from human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 356:487–493
- Haluzik M, Haluzikova D. The role of resistin in obesity-induced insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7:306–11
- Hanefeld M, Pfu̇tzner A, et al. 2011 Double-blind, randomized, multicentre, and active comparator controlled investigation of the effect of pioglitazone, metformin, and the combination of both on cardio-stable basal insulin therapy: the PIOCMB study. *Cardiovasc Diabetol* 10:65

- Hanley AJ, Bowden D, Wagenknecht LE, et al. Associations of adiponectin with body fat distribution and insulin sensitivity in nondiabetic Hispanics and African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2665–71.
- Hardie DG, Scott JW, Pan DA, Hudson ER 2003 Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett* 546:113–120
- Hardwick JC, Brink GR, Offeerhaus GJ, Deventer SJ. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001;121: 79–90.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–1209.
- Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye'de obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları yorumu (II). *Endokrinolojide yönelişler ek sayı*. 2002; 11(1): 1-16.
- Hebbard LW, Garlatti M, Young LJ, Cardiff RD, Oshima RG, Ranscht B 2008 T-Cadherin supports angiogenesis and adiponectin association with the vasculature in a mouse mammary tumor model. *Cancer Res* 68:1407–1416
- Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006;24:4783–91.
- Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, Meigs JB, Zhang C, Tworoger SS, Mantzoros CS, Hu FB 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
- Hekimoglu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33: 259-67.
- Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, Weidner ML. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol*. 1997; 272: 562- 566
- Hivert MF, Manning AK, McAteer JB, et al. Association of variants in RETN with plasma resistin levels and diabetes-related traits in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2009;58:750–6.
- Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino Sr RB, Wilson PW, Meigs JB 2008 Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3165–3172
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, et al. 2000 Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595–1599
- Hlavna M, Kohut L, Lipkova J, et al. Relationship of resistin levels with endometrial cancer risk. *Neoplasma* 2011;58:124–8.

- Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B. FIZZI, a novel cysteine- rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J*. 2000;19:4046–55.
- Holland WL, Bikman BT, Wang LP, Yuguang G, et al. 2011 Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest* 121:1858–1870
- Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. 2011 Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med* 17:55–63
- Holland WL, Scherer PE 2009 PAQRs: a counteracting force to ceramides? *Mol Pharmacol* 75:740–743
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87–91.
- Hobanlian A.V., Bakris G.L. et al.: “Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure”. *Hypertension*., 2003, 42, 1206
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860–867.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, et al. 2000 Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595– 1599
- Hou Wk, Xu Yx, Yu T, Zhang L, Zhang Ww, et al. Adipocytokines and breast cancer risk. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 1592–6.
- Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19: 6074–83.
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem*. 1996;271:10697–10703.
- Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Res* 2000;10: 81–92.
- Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF 2004 T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:10308–10313

- Hursting SD, Dunlap SM. Obesity, metabolic dysregulation, and cancer: a growing concern and an inflammatory (and microenvironmental) issue. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1271:82–7.
- Hussain S, Asghar M, Javed Q. Resistin gene promoter region polymorphism and the risk of hypertrophic cardiomyopathy in patients. *Transl Res*; 155: 142–7. doi:10.1016/j.trsl.2009.10.002
- Hyun-Seuk Moon¹, John P. Chamberland¹, Konstantinos Aronis¹, et al. Direct role of adiponectin and adiponectin receptors in endometrial cancer: in vitro and ex vivo studies in humans. Downloaded from mct.aacrjournals.org on November 8, 2017. © 2011 American Association for Cancer Research DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0545
- Igata M, Motoshima H, Tsuruzoe K, et al. 2005 Adenosine monophosphate-activated protein kinase suppresses vascular smooth muscle cell proliferation through the inhibition of cell cycle progression. *Circ Res* 97:837–844
- Inoki K, Zhu T, Guan KL 2003 TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell* 115:577–590
- Inoue M, Maehata E, Yano M, Taniyama M, Suzuki S. Correlation between the adiponectin–leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:281–6.
- Inukai K, Nakashima Y, Watanabe M, et al. 2005 Regulation of adiponectin receptor gene expression in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288:E876–E882
- Inukai K, Nakashima Y, Watanabe M, et al. 2005 Regulation of adiponectin receptor gene expression in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288:E876–E882
- Ito K, Utsunomiya H, Suzuki T, et al. 17β-hydroxysteroid dehydrogenases in human endometrium and its disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2006;248:136–40.
- Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: Taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*. 2010;46:2369–2380.
- Jamaluddin MS, Yan S, Lü J, Liang Z, Yao Q, Chen Ch. Resistin increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells. *PLoS One* 2013;8:e84576.
- Jardé T, Perrier S, Vasson MP, Caldefie-Chezet F 2011 Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *Eur J Cancer* 47:33–43
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96.

- Jeong YJ, 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. *J Breast Cancer* 14:96–103
- Jernigan AM, Maurer KA, Cooper K, et al: Referring survivors of endometrial cancer and complex atypical hyperplasia to bariatric specialists: A prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 213:350.e1-10, 2015.
- Jiang HL, Xu D, Yu H, Ma X, Lin GF, Ma DY, Jin JZ: Dax-1 inhibits hepatocellular carcinoma proliferation by inhibiting beta-catenin transcriptional activity. *Cell Physiol Biochem* 2014;34:734-742.
- Judd HL, Davidson BJ, Frumar AM, et al. Serum androgens and estrogens in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:859–71.
- Kadowaki T, Yamauchi T 2005 Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26:439–451
- Kaltenbach S, Staiger H, Weisser M, Haas C, Stumvoll M, Machicao F, Haering HU 2005 Adiponectin receptor geneexpression in human skeletal muscle cells is not regulated by fibrates and thiazolidinediones. *Int J Obes (Lond)* 29:760–765
- Kang ES, Magkos F, Kim BS, et al. 2012 Variants of the adiponectin and adiponectin receptor-1 Genes and posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E129–E135
- Kang JH, Lee YY, Yu BY, Yang BS, et al. 2005 Adiponectin induces growth arrest and apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cell. *Arch Pharm Res* 28:1263–1269
- Kang Jh, Yu By, Youn Ds. Relationship of serum adiponectin and resistin levels with breast cancer risk. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 117–21. doi:10.3346/jkms.2007.22.1.117
- Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. 2005 Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 54:117–121
- Katsiogiannis S, Kapsogeorgou EK, Manoussakis MN, Skopouli FN 2006 Salivary gland epithelial cells: a new source of the immunoregulatory hormone adiponectin. *Arthritis Rheum* 54:2295–2299
- Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS 2006 Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 94:1221–1225
- Kerbel RS 2000 Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis* 21:505–515

- Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M 2003 Expression of adiponectin receptors in pancreatic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 312:1118–1122
- Kim AY, Lee YS, Kim KH, Lee JH, et al. 2010 Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation. *Mol Endocrinol* 24:1441–1452
- Kim HJ, Lee YS, Won EH, et al. Expression of resistin in the prostate and its stimulatory effect on prostate cancer cell proliferation. *BJU Int* 2011;108:E77–83.
- Kim KY, Baek A, Hwang JE, et al. 2009 Adiponectin-activated AMPK stimulates dephosphorylation of AKT through protein phosphatase 2A activation. *Cancer Res* 69:4018–4026
- Kim KY, Kim JK, Han SH, et al. 2006 Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol* 176:5958–5964
- Kim S, Keku TO, Martin C, et al. 2008 Circulating levels of inflammatory cytokines and risk of colorectal adenomas. *Cancer Res* 68:323–328
- KK Mauland, J Trovik, E Wik, et al. High BMI is significantly associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer. *British Journal of Cancer* (2011) 104, 921 – 926. doi:10.1038/bjc.2011.46
- Klopp AH, Zhang Y, Solley T, et al. Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors. *Clin Cancer Res.* 2012;18:771–782.
- Klotz DM, Hewitt SC, Ciana P, et al. Requirement of estrogen receptor-alpha in insulin-like growth factor-1 (IGF-1)-induced uterine responses and in vivo evidence for IGF-1/estrogen receptor cross-talk. *J Biol Chem* 2002;277:8531–7.
- Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S et al (2004) Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 94:27–31
- Koda M, Sulkowska M, Wincewicz A, et al. Expression of leptin, leptin receptor, and hypoxia-inducible factor 1 alpha in human endometrial cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1095:90-98
- Konturek PC, Burnat G, Rau T, Hahn EG, Konturek S 2008 Effect of adiponectin and ghrelin on apoptosis of Barrett adenocarcinoma cell line. *Dig Dis Sci* 53:597–605
- Kopelman P G, Stock J M. *Klinik obezite*. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık, 2000;18-49

- Korhonen M.O., Symons J.P., et al. "Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART 2 Study)". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, 176, 377.
- Korugan Ü, Orhan Y, Yılmaz C. *Klinik Obezite. Obezite Çalışma Grubu. 1. Baskı. 2000;1-15;49-73*
- Kreiger N, Marrett LD, et al. Risk factors for adenomatous endometrial hyperplasia: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;123:291-301.
- Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. 2007 Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 6:55-68
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
- Kusminski CM, McTernan PG, Schraw T, et al. 2007 Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: distinct complex distribution from serum. *Diabetologia* 50:634-642
- Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:71.
- Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:71
- Kyrgiou M, Chatterjee J, et al. The role of cytology and other prognostic factors in endometrial cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 2013;33(7):729-34
- Lacey Jr JV, Brinton LA, Lubin JH, et al. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(7):1724e31
- Lacey Jr JV, Ioffe OB, Ronnett BM, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 2008;98:45-53.
- Lagiou P, Signorello LB, Trichopoulos D, et al. Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer* 1998;76:25-8.
- Landskroner-Eiger S, Qian B, et al. 2009 Proangiogenic contribution of adiponectin toward mammary tumor growth in vivo. *Clin Cancer Res* 15:3265-3276
- Lang K, Ratke J 2009 Leptin and adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration. *Cell Commun Signal* 7:27

- LE 2006 Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor- α in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther* 24:1349–1357
- Lebrecht A, Ludwig E, Huber A, et al. Serum VEGF and serum leptin in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:32–5
- Lee MH, Klein RL, El-Shewy HM, Luttrell DK, Luttrell LM 2008 The adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2 activate ERK1/2 through a Src/Ras-dependent pathway and stimulate cell growth. *Biochemistry* 47:11682–11692
- Lee S, Lee HC, Kwon YW, et al. Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. *Cell Metab* 2014;19:484–97
- Lees B, Leath CA., III The impact of diabetes on gynecologic cancer: Current status and future directions. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2015;4:234–239.
- Leicht SF, Schwarz TM, Hermann PC, et al. 2011 Adiponectin pretreatment counteracts the detrimental effect of a diabetic environment on endothelial progenitors. *Diabetes* 60:652–661
- Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 2009;115(4):812e22.
- Li G, Cong L, Gasser J, Zhao J, Chen K, Li F 2011 Mechanisms underlying the anti-proliferative actions of adiponectin in human breast cancer cells, MCF7-dependency on the cAMP/protein kinase-A pathway. *Nutr Cancer* 63: 80–88
- Li H, Stampfer MJ, Mucci L, et al. A 25-Year Prospective Study of Plasma Adiponectin and Leptin Concentrations and Prostate Cancer Risk and Survival. *Clin Chem* 2010;56:34–43.
- Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev.* 2005; 6: 13–21.
- Lili Liu , Lijun Wang, Jindan Zheng , Gang Tang . Leptin promotes human endometrial carcinoma cell proliferation by enhancing aromatase (P450arom) expression and estradiol formation *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 170 (2013) 198–201
- Lindemann K, Vatten LJ, et al. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008;98(9):1582e5.
- Liu J, Yao F, Wu R, Morgan M, et al. 2002 Mediation of the DCC apoptotic signal by DIP13 α . *J Biol Chem* 277:26281–26285

- Liu L, Wang L, Zheng J, Tang GL Leptin promotes human endometrial carcinoma cell proliferation by enhancing aromatase (P450arom) expression and estradiol formation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:198-201
- Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 57-65.
- Lorincz AM, Sukumar S 2006 Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 13:279– 292
- Louie SM, Roberts LS, Nomura DK.Mechanisms linking obesity and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013;183:1499–508.
- Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, et al. Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol* 2003;91:569–72.
- Luhn P, Dallal CM, Weiss JM, et al. Circulating adipokine levels and endometrial cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22: 1304–1312. doi: 10.1158/1055-9965
- Lukanova A, Soˆ derberg S, Kaaks R, Jellum E, Stattin P 2006 Serum adiponectin is not associated with risk of colorectalcancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:401–402
- Luo Z, Saha AK, Xiang X, RudermanNB2005AMPK,the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 26: 69–76
- Ma Y, Liu Z, Zhang Y, Lu B: Serum leptin, adiponectin and endometrial cancer risk in chinese women. *J Gynecol Oncol* 2013;24:336-341
- Maeda K, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996;221:286–289.
- Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. 2001 PPAR_ ligands increaseexpression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 50:2094–2099
- ManK, Ng KT, Xu A, Cheng Q, et al. 2010 Suppression of liver tumor growth and metastasis byadiponectin in nude mice through inhibition of tumor angiogenesisand downregulation of Rho kinase/IFN-inducibleprotein 10/matrix metalloproteinase 9 signaling. *ClinCancer Res* 16:967–977
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F 2008 Cancerrelated inflammation. *Nature* 454:436–444

- Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N et al (2004) Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1102–1107
- Mantzoros CS, Bolhke K, Moschos S, Cramer DW. Leptin in relation to carcinoma in situ of the breast: a study of pre-menopausal cases and controls. *Int J Cancer* 1999;80:523–6.
- Mantzoros CS, Li T, et al. 2005 Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4542–4548
- Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB 2006 Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr* 84:328–335
- Mao X, Kikani CK, Riojas RA, et al. 2006 APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol* 8:516–523
- Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:393–405.
- Marti A, Berraondo B, Martinez JA. Leptin: physiological actions. *J Physiol Biochem* 1999;55:43–9.
- Massl R, van Blankenstein M, Jeurnink S, et al. Visceral adipose tissue: the link with esophageal adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:449–57.
- Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005; 174: 3137–42.
- McC Campbell AS, Broaddus RR, Loose DS, et al. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. *Clin Cancer Res*. 2006;12:6373–6378.
- McC Campbell AS, Walker CL, Broaddus RR, et al. Developmental reprogramming of IGF signaling and susceptibility to endometrial hyperplasia in the rat. *Lab Invest*. 2008;88:615–626.
- McCullough ML, Patel AV, Patel R, et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Jan;17(1):73–9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2567
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511–25
- Menzaghi C, Coco A, Salvemini L, et al. Heritability of serum resistin and its genetic correlation with insulin resistance-related features in nondiabetic Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2792–5.

- Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, et al. 2002 A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 51:2306–2312
- Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: Clinical and pathologic considerations. *Cancer Contr*. 2009;16:14–22.
- Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*. 2011;124:229–236
- Miller RA, Chu Q, Le Lay J, et al. 2011 Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *J Clin Invest* 121:2518–2528
- Miller WR, Hawkins RA, Forrest AP. Significance of aromatase activity in human breast cancer. *Cancer Res* 1982;42(Suppl. 8):3365–8.
- Minn AH, Patterson NB, Pack S. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310:641-645.
- Miyazaki T, Bub JD, Uzuki M, Iwamoto Y 2005 Adiponectin activates c-Jun NH2-terminal kinase and inhibits signal transducer and activator of transcription 3. *Biochem Biophys Res Commun* 333:79–87
- Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, Noguchi S 2003 Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 9:5699–5704
- Modesitt SC, Geffel DL, Via J and L Weltman A: Morbidly obese women with and without endometrial cancer: Are there differences in measured physical fitness, body composition, or hormones? *Gynecol Oncol* 124: 431-436, 2012.
- Modugno F, Ness RB, Chen C, Weiss NS 2005 Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:2840–2847
- Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:368–78.
- Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:651–7.
- Moon HS, Chamberland JP, 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: 2234–2243. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0545

- Morey MC, Snyder DC, Sloane R, et al. Effects of home-based diet and exercise of functional outcomes among older, overweight long-term cancer survivors: RENEW: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;13(301):1883–91.
- Mu N, Zhu Y, Wang Y, et al. Insulin resistance: A significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125:751–757.
- Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, et al. Dietary glycaemic index, glycaemic load and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;99:1170–1175.
- Nagle CM, Olsen CM, Ibiebele TI, et al. Glycemic index, glycemic load and endometrial cancer risk: Results from the Australian National Endometrial Cancer study and an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2013;52:705–715.
- Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, et al. Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer. *Cancer Sci* 2010;101:1286–91.
- Nakajima Te, Yamada Y, Hamano T, et al. Adipocytokine levels in gastric cancer patients: resistin and visfatin as biomarkers of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2009; 44: 685–90.
- Nakamura T, Kawachi K, Saito Y, et al. 2009 Effects of ARB or ACE-inhibitor administration on plasma levels of aldosterone and adiponectin in hypertension. *Int Heart J* 50:501–512
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M 1996 Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 120:803–812
- Nakayama S, Miyoshi Y, Ishihara H, Noguchi S 2008 Growth-inhibitory effect of adiponectin via adiponectin receptor 1 on human breast cancer cells through inhibition of S-phase entry without inducing apoptosis. *Breast Cancer Res Treat* 112:405–410
- Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, et al. Evidence of a causal association between insulinemia and endometrial cancer: A Mendelian randomization analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:djv178
- Nkhata KJ, Ray A, Schuster TF, Grossmann ME, Cleary MP 2009 Effects of adiponectin and leptin co-treatment on human breast cancer cell growth. *Oncol Rep* 21:1611–1619
- Norman SA, Potashnik SL, Galantino ML, et al. Modifiable risk factors for breast cancer recurrence: what can we tell survivors? *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16(2):177–90.

- O'Connor KA, Ferrell RJ, Brindle E, et al. Total and unopposed estrogen exposure across stages of the transition to menopause. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:828–836.
- Simpson ER, Mendelson CR. Effect of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *Am J Clin Nutr*. 1987;45(suppl 1):290–295.
- Oda N, Imamura S, Fujita T, et al. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism* 2008;57:268–73.
- Ogunwobi OO, Beales IL 2006 Adiponectin stimulates proliferation and cytokine secretion in colonic epithelial cells. *Regul Pept* 134:105–113
- Ogunwobi OO, Beales IL 2008 Globular adiponectin, acting via adiponectin receptor-1, inhibits leptin-stimulated oesophageal adenocarcinoma cell proliferation. *Mol Cell Endocrinol* 285:43–50
- Ohbuchi Y, Suzuki Y, Hatakeyama I, et al. A lower serum level of middle-molecular-weight adiponectin is a risk factor for endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* 2014; 19:667-673
- Okada T, Saito E, Kuromori Y, Miyashita M, Iwata F, Hara M, Harada K 2006 Relationship between serum adiponectin level and lipid composition in each lipoprotein fraction in adolescent children. *Atherosclerosis* 188:179–183
- Okamoto Y, Folco EJ, Minami M, Wara AK, Feinberg MW, Sukhova GK, Colvin RA, Kihara S, Funahashi T, Luster AD, Libby P 2008 Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis. *Circ Res* 102:218–225
- Onum H, Tabara Y, Kawamura R, Tanaka T, Ohashi J, et al. A single nucleotide polymorphism-358 is required for G at -420 to confer the highest plasma resistin in the general Japanese population. *PLoS One*;5:e9718. doi:10.1371/journal.pone.0009718
- Oranzo JA, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in Adults: An Applied Evidence-Based Review. *Am Board Fam Pract* 2004;17:359-69.
- Ortner A, Mikuz G, Jerabek R. Study of prior biopsies of endometrial cancer patients and controls. *Cancer Detect Prev* 1981;4:475–80.
- Osawa H, Yamada K, Onuma H, et al. The G/G genotype of a resistin single nucleotide polymorphism at -420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. *Am J Hum Genet* 2004;75:678–86.
- Osawa H, Yamada K, Onuma H, Murakami A, Ochi M, Et Al. The G/G genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at -420 increases type 2 diabetes mellitus

- susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 678–86.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, et al. 1999 Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100:2473–2476
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, et al. 2001 Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103:1057–1063
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2003;14:561–566.
- 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
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, et al. 2000 Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through an AMP-dependent pathway. *Circulation* 102:1296–1301
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, et al. 2000 Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through an AMP-dependent pathway. *Circulation* 102:1296–1301
- Özbalcı D, Şahin M. Leptin ve immün sistem. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2007; 14; 51-5.
- Özçelik O, Doğan H, Keleştimur H. Akut ve kronik egzersiz obezlerde serum leptin seviyesi üzerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi*, I. Leptin Sempozyumu Bildiri Özetleri: 13(2):42, 2003, Konya
- Pajvani UB, Du X, Combs TP et al (2003) Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp 30/Adiponectin. *J Biol Chem* 278:9073–9085
- Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, et al. 2004 Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 279:12152–12162
- Pajvani UB, Scherer PE 2003 Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep* 3:207–213
- Pajvani UB, Scherer PE 2003 Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep* 3:207–213

- Pamela T. MD; Oh, Jonathan C. MD; et al. Risk Factors for Young Premenopausal Women With Endometrial Cancer *Obstetrics & Gynecology*: March 2005 - Volume 105 - Issue 3 - p 575-580doi: 10.1097/01. AOG. 0000154151.14516.f7
- Pang L, Zhang Y, et al. Resistin promotes the expression of vascular endothelial growth factor in ovary carcinoma cells. *Int J Mol Sci* 2013;14:9751–66.
- PaoloVercelliniM.D.IleniaCortesiM.D.et al.Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence *Fertility and Sterility*Volume 68, Issue 3, September 1997, Pages 393-401. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)00193-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)00193-3)
- Park J, Morley TS, Kim M, et al. Obesity and cancer: Mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:455–465.
- Patel L, Buckels Ac, Kinghorn Ij, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472–6. doi:10.1016/S0006-291X(02)02841-3
- Peake PW, Kriketos AD, Campbell LV, Shen Y, Charlesworth JA 2005 The metabolism of isoforms of human adiponectin:studies in human subjects and in experimentalanimals. *Eur J Endocrinol* 153:409–417
- Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, et al.2001 Mitogenactivatedprotein (MAP) kinase pathways: regulationand physiological functions. *Endocr Rev* 22:153–183
- Pennant S, Manek S, Kehoe S. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer: a retrospective audit and literature review. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:632–3.
- Petridou E, Belechri M, Dessypris N, et al. Leptin and body mass index in relation to endometrial cancer risk. *Ann Nutr Metab* 2002;46:147–51.
- Petridou E, Dessypris N, Spanos E, et al.1999 Insulin-like growth factor-I and binding protein-3 inrelation to childhood leukaemia. *Int J Cancer* 80:494–496
- Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N et al. (2003) Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a casecontrol study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab* 88:993–997
- Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, et al. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a casecontrol study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:993–7.
- Pettersson B, Adami HO, Lindgren A, Hesselius I. Endometrial polyps and hyperplasia as risk factors for endometrial carcinoma. A case–control study of curettage specimens. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:653–9.

- Pfeiler GH, Buechler C, Neumeier M, Schaffler A, Schmitz G, Ortmann O, Treeck O: Adiponectin effects on human breast cancer cells are dependent on 17-beta estradiol. *Oncol Rep* 2008;19:787-793.
- Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB 2005 Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr* 81:780–786
- Pischon T, Hotamisligil GS, Rimm EB. Adiponectin: stability in plasma over 36 hours and within-person variation over 1 year. *Clin Chem* 2003;49:650–2.
- Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE 2004 Insulin- like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 4:505–518
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
- Poorolajal J, Jenabi E, Masoumi SZ. The effect of body mass index on ovarian cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(18):7665e71
- Pope BD, Warren CR, Parker KK, et al. Microenvironmental control of adipocyte fate and function. *Trends Cell Biol.* 2016;26:745–755.
- Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstetrics and gynecology.* 2012;120(1):197-206.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286:327–334.
- Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu FB 2005 Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care* 28:1022– 1028
- Qiao L, Shao J 2006 SIRT1 regulates adiponectin gene expression through Foxo1-C/enhancer-binding protein _ transcriptional complex. *J Biol Chem* 281:39915–39924
- Rajala Mw, Obici S, Scherer Pe, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111: 225–30

- Ramos-Nino ME. The role of chronic inflammation in obesity-associated cancers. *ISRN Oncol* 2013;2013:697521.
- Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997;90:434–40.
- Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab* 2004; 6:163-170.
- Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134
- Reilly Mp, Lehrke M, Wolfe MI, Rohatgi A, Lazar Ma, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932–9. doi:10.1161/01. CIR.0000155620.10387.43
- Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:71–83.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569–578.
- Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: New mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:484–498.
- Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010;49:1603–16.
- Richards JB, Waterworth D, O’Rahilly S, et al. SpectorTD 2009 A genome-wide association study reveals variants in ARL15 that influence adiponectin levels. *PLoS Genet* 5:e1000768
- Rinaldi S, De Gaudio AR. Antifungal management. *Intensive Crit Care Med*; 2009::285e96.
- Romero-Gómez M, Castellano-Megias VM, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1135-41.
- Rose DP, Komninou D, Stephenson GD 2004 Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 5:153–165
- Rosemarie E. Schmandt, PhD; David A. et al. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. From the Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas MD

Anderson CancerCenter, Houston, TX. Received March 2, 2011; revised May 5, 2011; accepted May 30, 2011.

- Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3424–7.
- Ruan H, Lodish HF 2003 Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev* 14:447–455
- Rzepka-Go'rska I, Tarnowski B, et al. BRCA1 mutation, leptin and estrogen levels in breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:205–6.
- Rzepka-Gorska I, Bedner R, Cymbaluk-Ploska A, Chudecka-Glaz A. Serum adiponectin in relation to endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in obese women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:594–7.
- Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity*. 2010;18:884–889.
- Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999; 194: 6-11.
- Sata M, Nishimatsu H, Osuga J, et al. 2004 Statins augment collateral growth in response to ischemia but they do not promote cancer and atherosclerosis. *Hypertension* 43:1214–1220
- Satman I, Yılmaz T, İengül A, et al. Population-based stud of Diabets and risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. *Diabetes care*. 2002; 25(9): 551-556.
- Saxena NK, Fu PP, Nagalingam A, et al. of rapamycin and inhibits hepatocellularcarcinoma. *Gastroenterology* 139:1762–1773, 1773.
- Schenker JG, Weinstein D, Okon E. Estradiol and testosterone levels in the peripheral and ovarian circulations in patients with endometrial cancer. *Cancer* 1979;44:1809–12.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem*. 1995;270:26746–26749.
- Schouten LJ, Goldbohm RA and van den Brandt PA: Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: Results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 96: 1635-1638, 2004.

- Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB 2004 Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:1680–1687
- Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB 2005 Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 54:534–539
- Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22:259–65
- Schwarz JK, Beriwal S, et al. Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer. *Brachytherapy*. 2015;14:587–599.
- Scully RE, Bonfiglio TA, et al. Uterine corpus. World Health Organization: histological typing of female genital tract tumors. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 13–31.
- 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
- Sharma D, Wang J, Fu PP, et al. 2010 Adiponectin antagonizes the oncogenic actions of leptin in hepatocellular carcinogenesis. *Hepatology* 52:1713–1722
- Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, et al. USA endometrial cancer projections to 2030: Should we be concerned? *Future Oncol*. 2014;10:2561–2568.
- Sherman ME, Bitterman P, et al. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *The American journal of surgical pathology*. 1992;16(6):600-10.
- Sherman ME, Devesa SS. Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer*. 2003;98(1):176-86.
- Shetty Gk, Economides Pa, Horton Es, Mantzoros Cs, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2450–7. doi:10.2337/diacare.27.10.2450
- Shibata R, Ouchi N, et al. 2004 Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of AMP-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem* 279:28670–28674
- Shibata R, Skurk C, Ouchi N, et al. 2008 Adiponectin promotes endothelial progenitor cell number and function. *FEBS Lett* 582:1607–1612
- Shikawa M, Kitayama J, Yamauchi T et al (2007) Adiponectin inhibits the growth and peritoneal metastasis of gastric cancer through its specific membrane receptors AdipoR1 and AdipoR2. *Cancer Sci* 98:1120–1127

- Shimomura I, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature Med.* 1996;2:800–803.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006;116:1793–1801.
- Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance — the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345–6.
- Shutter J, Wright Jr TC. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:313–8.
- Siebers AG, Verbeek AL, Massuger LF, Grefte JM, Bulten J. Normal appearing endometrial cells in cervical smears of asymptomatic postmenopausal women have predictive value for significant endometrial pathology. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2006;16(3):1069-74.
- Sikder H, Huso DL, Zhang H, et al. 2003 Disruption of Id1 reveals major differences in angiogenesis between transplanted and autochthonous tumors. *Cancer Cell* 4:291–299
- Simo R, Barbosa-Desongles A, Sáez-Lopez C, et al. Molecular mechanism of TNF α -induced down-regulation of SHBG expression. *Mol Endocrinol.* 2012;26:438–446.
- Simó R, Sáez-López C, Barbosa-Desongles A, et al. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26:376–383.
- Simpson F, Whitehead JP 2010 Adiponectin—it's all about the modifications. *Int J Biochem Cell Biol* 42:785–788
- Singh AK, Battu A, Mohareer K, Hasnain SE, Ehtesham NZ. Transcription of human resistin gene involves an interaction of Sp1 with peroxisome proliferator-activating receptor gamma (PPAR γ). *PLoS One* 2010;5(3):e9912
- Soliman PT, Bassett RL, et al. Limited public knowledge of obesity and endometrial cancer risk: What women know. *Obstet Gynecol.* 2008;112:835–842.
- Soliman PT, Cui X, Zhang Q, Hankinson SE, Lu KH 2011 Circulating adiponectin levels and risk of endometrial cancer: the prospective Nurses' Health Study. *Am J Obstet Gynecol* 204:167–165
- Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006;106:2376–81.

- Son Y, Kim S, Chung HT, Pae HO. Reactive oxygen species in the activation of MAP kinases. *Methods Enzymol* 2013;528:27–48.
- Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2008;111:436–47.
- Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, et al. 2002 Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 51:1884–1888
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown J, Banerjee R, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–12. doi:10.1038/35053000
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–12.
- Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, et al. Leptin is associated with increased prostate cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1341–5.
- Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, et al. 2009 Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int J Oncol* 34:339–344
- Suh-Burgmann E, Hung YY, Armstrong MA. Complex atypical endometrial hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(3):523-9.
- Sun Y, Lodish HF 2010 Adiponectin deficiency promotes tumor growth in mice by reducing macrophage infiltration. *PLoS One* 5:e11987
- Swarbrick MM, Havel PJ 2008 Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord* 6:87–102
- Sweeney G. Leptin signalling. *Cell Signal* 2002;14:655–63.
- Tafe LJ, Riggs ER, Tsongalis GJ. Lynch syndrome presenting as endometrial cancer. *Clin Chem*. 2014;60:111–121.
- Takabe K, Paugh SW, Milstien S, Spiegel S 2008 “Insideout” signaling of sphingosine-1-phosphate: therapeutic targets. *Pharmacol Rev* 60:181–195
- Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, et al. 2000 Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:861–868

- Takaoka M, et al. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. *Circ. Res.*2009;105:906–911.
- Takase Y, Levesque MH, et al. Expression of enzymes involved in estrogen metabolism in human prostate. *J Histochem Cytochem* 2006;54:911–21.
- Takemura Y, Osuga Y, et al. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology*. 2006; 147: 3203– 3210.
- 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
- Talmadge JE, Singh RK, Fidler IJ, Raz A 2007 Murine models to evaluate novel and conventional therapeutic strategies for cancer. *Am J Pathol* 170:793–804
- Tanakol R (2003) Obezite Tedavisinde Orlistat. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 7(Suppl 2):87-97.
- Tang CH, Lu ME 2009 Adiponectin increases motility of human prostate cancer cells via adipoR, p38, AMPK, and NF- κ B pathways. *Prostate* 69:1781–1789
- Targonska-Stepniak B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. *Rheumatol Int* 2008; 28: 585-91.
- Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, Bokarewa MI. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J Cell Mol Med* 2010;14: 1419–31
- Tarkowski R, Skrzypczak M, Winiarczyk S, Kotarski J, Jakowicki JA, Jakimiuk AJ. Aromatase (P450AROM) mRNA expression in normal, hyperplastic and malignant endometrium and aromatase activity in endometrial cancer tissue culture. *Ginekol Pol* 2000;71:130–5.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263–71
- Temkin; Mira Hellman; Yi-Chun Lee; Ovadia Abulafia. Surgical Resection of Vulvar Metastases of Endometrial Cancer: A Presentation of Two Cases. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 11(2):118-121, APR 2007 DOI: 10.1097/01.lgt.0000236970.35125.4b
- Terry , John A. Baron , Elisabete Weiderpass , et al. Lifestyle And Endometrial Cancer Risk: A Cohort Study From The Swedish Twin Registry. *Int. J. Cancer*: 82, 38–42 (1999)DOI: 10.1002/(SICI)10970215(19990702)82

The authors report no conflict of interest. Reprints not available from the authors. 0002-9378/\$36.00 © 2011 Published by Mosby, Inc. doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.042

Thomas C, Gustafsson JA. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:597–608.

Tilg H, Moschen AR 2006 Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 6:772–783

Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(1):160-7.

TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest* 121:1858–1870

Torjman MC, Zafeiridis A, Paolone AM, Wilkerson C, Considine RV. Serum leptin during recovery following maximal incremental and prolonged exercise. *J Sports Med*. 1999; 20: 444- 50.

Treack O, Lattrich C, Juhasz-Boess I, Buchholz S, Pfeiler G, Ortmann O 2008 Adiponectin differentially affects gene expression in human mammary epithelial and breast cancer cells. *Br J Cancer* 99:1246–1250

Treack O, Lattrich C, Juhasz-Boess I, Buchholz S, Pfeiler G, Ortmann O 2008 Adiponectin differentially affects gene expression in human mammary epithelial and breast cancer cells. *Br J Cancer* 99:1246–1250

Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812–9.

Trujillo ME, Scherer PE 2005 Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 257:167–175

Trujillo ME, Scherer PE 2005 Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 257:167–175

Tsang JY, Li D, Ho D, Peng J, Xu A, Lamb J, Chen Y, Tam PK 2011 Novel immunomodulatory effects of adiponectin on dendritic cell functions. *Int Immunopharmacol* 11:604–609

Tsao TS, Tomas E, Murrey HE et al (2003) Role of disulfide bonds in Acrp 30/adiponectin structure and signaling specificity: different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem* 278:50810–50817

- Tseng L, Mazella J, Mann WJ, Chumas J. Estrogen synthesis in normal and malignant human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:1029–31.
- Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, et al. 2004 Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 279:30817–30822
- Tsukahara T, Nakashima E, et al. Polymorphism in resistin promoter region at -420 determines the serum resistin levels and may be a risk marker of stroke in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 179–86.
- Twoogor SS, Eliassen AH, Kelesidis T, et al. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1510–6.
- Twoogor SS, Eliassen AH, et al. 2007 Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1510–1516
- Upala S, Sanguaneko A. Bariatric surgery reduces risk of endometrial cancer. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:1410.
- Van den Bosch T, Ameye L, et al. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2015;7(1):17-24.
- Van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL 2009 Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:2569–2578
- Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E, et al. Obesity-related proliferative diseases: The interaction between adipose tissue and estrogens in post-menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;21:75–87.
- Villa NY, Kupchak BR, Garitaonandia I, Smith JL, Alonso E, Alford C, Cowart LA, Hannun YA, Lyons TJ 2009 Sphingolipids function as downstream effectors of a fungal PAQR. *Mol Pharmacol* 75:866–875
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131–2135.
- Von Gruenigen VE, Tian C, Frasur H, Waggoner S, Keys H, Barakat RR. Treatment effects, disease recurrence, and survival in obese women with early endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006;107:2786–91.
- Vona-Davis L, Rose DP 2007 Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 14:189–206 247.

- Wang G: Analysis of relationship between serum adiponectin level and insulin resistance index in endometrial carcinoma. *Shi Yong Ai Zheng Za Zhi She* 28: 599-601, 2013
- Wang Y, Lam JB, Lam KS, et al. Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3 β /beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of mda-mb-231 cells in nude mice. *Cancer Res* 2006;66:11462-11470.
- Wang Y, Lam KS, Chan L, et al. 2006 Post-translational modifications of the four conserved lysine residues within the collagenous domain of adiponectin are required for the formation of its high molecular weight oligomeric
- Wang Y, Lam KS, Xu JY, et al. 2005 Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem* 280:18341–18347
- Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ 2002 Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 277:19521–19529
- Watanabe K, Sasano H, Harada N, et al. Aromatase in human endometrial carcinoma and hyperplasia. Immunohistochemical, in situ hybridization, and biochemical studies. *Am J Pathol* 1995;146:491–500.
- Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor and cancer. *J Pathol* 2013; 230:241–8.
- Weber AM, Belinson JL, Piedmonte MR. Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999;93:594–8.
- Weinberg LE, Kunos CA, Zanotti KM. Lymphovascular space invasion (LVSI) is an isolated poor prognostic factor for recurrence and survival among women with intermediate- to high-risk early-stage endometrioid endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(8):1438-45.
- Weltman A, Pritzlaff CR, Wideman L, Considine RV, Fryburg DA, Gutgesell ME et al. Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young men. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32: 1556- 1561.
- Wen Y, Lu P, Dai L. Association between resistin gene–420 C/G polymorphism and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2013;50:267–72.
- Westin SN, Broaddus RR, Deng L, et al. Molecular clustering of endometrial carcinoma based on estrogen-induced gene expression. *Cancer Biol Ther*. 2009;8:2126–2135.

- White DW, Tartaglia LA. Leptin and OB-R: body weight regulation by a cytokine receptor. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7:303–9.
- Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, et al. 2008 Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 31:504–507
- Williams CJ, Mitsiades N, et al. 2008 Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors. *Endocr Relat Cancer* 15:289–299
- Wisniewska M · Mariusz Rok · Borena Jaszczyk · Krystyna Stdziej · Maigorzata Cicha. Serum leptin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* (2007) 27:947–954. DOI 10.1007/s00296-007-0335-4
- Wisłowska M, Rok M, Jaszczyk B, Stepień K, Cicha M. Serum leptin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27: 947-54.
- Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al. HO 2001 A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 12:13–21
- Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao TS, Lodish HF 2004 A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:10302–10307
- Wright JD, Buck AM, Shah M, et al. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:1214–1219.
- Wright JD, Jorge S, Tergas AI, et al. Utilization and outcomes of ovarian conservation in premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;127:101–108.
- Wu MH, Chou YC, Chou WY, et al. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2009;100:578–82.
- Wu X, Yan Q, Zhang Z, Du G, Wan X 2012 Acrp30 inhibits leptin-induced metastasis by downregulating the JAK/STAT3 pathway via AMPK activation in aggressive SPEC-2 endometrial cancer cells. *Oncol Rep* 27:1488–1496
- Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J et al (2004) Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 316:924–929
- Xu A, Chan KW, Hoo RL, et al. 2005 Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 280:18073–18080
- Xu H, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2003;112:1821–1830.

- Yahata T, Ashizawa N, Quan J, et al. Serum leptin-adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects. *Gynecol oncol* 2010;119:65-69.
- Yamaki J, Yamamoto T, Okada H. Aromatization of androstenedione by normal and neoplastic endometrium of the uterus. *J Steroid Biochem* 1985;22:63-6
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. 2003 Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423:762-769
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. 2003 Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423:762-769
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, et al. T 2002 Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8:1288-1295
- Yamauchi T, Kamon J, et al. 2001 The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 7:941-946
- Yamauchi T, Nio Y, et al. 2007 Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 13:332-339
- Yang CC, Chang SF, Chao JK, et al. Activation of AMP-activated protein kinase attenuates hepatocellular carcinoma cell adhesion stimulated by adipokine resistin. *BMC Cancer* 2014;14:112
- Yang H, Zhang R, et al. 2006 Adiponectin promotes endothelial cell differentiation from human peripheral CD14⁺ monocytes in vitro. *J Cell Mol Med* 10:459-469
- Yang RZ, Huang Q, Xu A, et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310:927-35.
- Yannakoulia M, Yiannakouris N, et al. 2008 Dietary factors associated with plasma high molecular weight and total adiponectin levels in apparently healthy women. *Eur J Endocrinol* 159:R5-R10
- Yılmaz C. *Obezite ve Tedavisi*. 1. Baskı. İzmir: Mart matbaacılık 1999;11-29
- Yılmaz M, Bukan N, Demirci H, et al. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 246-52. doi:10.1080/09513590802653833
- Yokota T, Meka CS, Kouro T, Medina KL, et al. 2003 Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells. *J Immunol* 171:5091-5099

- Yuan S.S., Tsai K.B., et al. "Aberrant expression and possible involvement of the leptin receptor in endometrial cancer". *Gynecol. Oncol.*, 2004, 92, 769.
- Yura S, Sagawa N, Itoh H. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1394-1397.
- Zaino RJ. Endometrial hyperplasia: is it time for a quantum leap to a new classification? *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:314–21.
- Zakikhani M, Dowling RJ, Sonenberg N, Pollak MN 2008 The effects of adiponectin and metformin on prostate and colon neoplasia involve activation of AMP-activated protein kinase. *Cancer Prev Res (Phila)* 1:369–375
- Zhang Y, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425–432.
- Zhang Y, Liu H, et al. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2014;29(1):e21e9.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425– 32
- Zhao H, Przybylska M, Wu IH, et al. 2007 Inhibiting glycosphingolipidsynthesis improves glycemic control and insulinsensitivity in animal models of type 2 diabetes. *Diabetes*56:1210–1218
- Zhao H, Zhou L, Shanguan AJ, et al. Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. *J Mol Endocrinol*. 2016;57:R19–R33.
- Zheng Q, Wu H, Cao J (2015) Circulating Adiponectin and Risk of Endometrial Cancer. *PLoS ONE* 10(6): e0129824. doi:10.1371/journal.pone.0129824
- Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108:1167–1174.
- Zhou L, Deepa SS, Etzler JC, et al. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipaseC/Ca²⁺/Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase-dependent pathways. *J Biol Chem* 284:22426–22435
- Zhu L, Chen L, Shi Ch-M, et al. MiR-335, an adipogenesis-related microRNA, is involved in adipose tissue inflammation. *Cell Biochem Biophys* 2014;68:283–90.
- Ziemke F, Mantzoros CS 2010 Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 91:258S–261S

Zoccali C, Mallamaci F 2011 Adiponectin and leptin in chronic kidney disease: causal factors or mere risk markers? *J Ren Nutr* 21:87–91

Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer*. 1985;56(9):2256-63.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Turkhan BARATZADA

Doğum Yeri :Azerbaycan Beylegan

Doğum Tarihi : 02/06/1989

Medeni Hali : Bekar

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce, Rusça

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl) : Azerbaycan Tıp Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

E-posta : turkhanbaratzada@gmail.com

