



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI UROLOGIA

ISSN: 0004-0614

urologia@arch-espanoles-de-urologia.es

Editorial Iniestares S.A.

España

López Fontana, Constanza M.; Maselli Artola, María E.; Milta Mónaco, Nicolás Di; Recalde Rincón, Gabriela M.; Vanrell Rodriguez, María C.; Uvilla Recupero, Ana; Messina Lombino, Diego; Pérez Elizalde, Rafael F.; López Laur, José Daniel

Influencia de la leptina y la adiponectina sobre el cáncer de próstata
Archivos Españoles de Urología, vol. 62, núm. 2, marzo, 2009, pp. 103-108
Editorial Iniestares S.A.
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181013954003>

INFLUENCIA DE LA LEPTINA Y LA ADIPONECTINA SOBRE EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Constanza M. López Fontana¹, María E. Maselli Artola¹, Nicolás Di Milta Mónaco¹, Gabriela M. Recalde Rincón¹, María C. Vanrell Rodríguez¹, Ana Uvilla Recupero¹, Diego Messina Lombino¹, Rafael F. Pérez Elizalde¹ y José Daniel López Laur^{1,2}.

¹Laboratorio de Enfermedades Metabólicas y Cáncer. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Juan Agustín Maza. Argentina.

²Cátedra Clínica Urológica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Argentina.

Resumen.- OBJETIVO: Numerosos estudios han investigado la asociación entre la obesidad, las sustancias secretadas por el tejido adiposo (leptina y adiponectina) y el cáncer de próstata (CaP), aunque los resultados no han sido concluyentes. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el rol de la leptina y la adiponectina en el desarrollo del CaP.

MÉTODOS: Se realizó una búsqueda bibliográfica y lectura compresiva de artículos relacionados con "leptina", "adiponectina", "obesidad" y "cáncer de próstata" en Pubmed y revistas científicas; y se efectuó una breve descripción sobre el tema.

RESULTADOS: Estudios recientes indican que el tejido adiposo y las diferentes sustancias que éste secreta, denominadas adipocinas, podrían promover o prevenir el desarrollo del CaP. La leptina tendría un efecto promotor del tumor; mientras que la adiponectina tendría un efecto protector.

CONCLUSIÓN: La obesidad podría influenciar la carcinogénesis prostática mediante un mecanismo molecular en el que participarían las adipocinas.

Palabras clave: Adiponectina. Leptina. Obesidad. Cáncer de próstata.



CORRESPONDENCIA

José Daniel López Laur
Don Bosco 22.
Mendoza C.P. 5500 (Argentina)
joselaur@arlinkbbt.com.ar

Trabajo recibido: 15 de julio 2008

Summary.- OBJECTIVES: Many studies have investigated the association between obesity, adipose tissue-derived factors (leptin and adiponectin) and prostate cancer (CaP) but the results are still inconsistent.

METHODS: The aim of this study was to carry out a comprehensive review of the existing evidence about the role of leptin and adiponectin in prostate carcinogenesis and to provide an overview of it.

RESULTS: Recent evidence suggests that leptin may play a role in prostate cancer progression, while adiponectin may act as an "anti-prostatic cancer" adipokine.

CONCLUSIONS: Obesity may promote the progression of established prostate cancer and adipokines may provide a molecular mechanism whereby obesity exerts its effects on prostate tumour biology.

Keywords: *Adiponectin. Leptin. Obesity. Prostate cancer.*

INTRODUCCIÓN

La obesidad, definida como una excesiva acumulación de energía en forma de grasa en el organismo, está adquiriendo las características de una auténtica pandemia, y constituye uno de los principales retos actuales para la salud pública mundial ya que supone una enfermedad con graves consecuencias sobre la salud de quienes la padecen (1,2). Son bien conocidas las consecuencias del exceso de peso sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio, digestivo, osteoarticular, reproductor y endócrino-metabólico, así como su relación con diferentes tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de próstata (CaP) (3). Ha sido demostrado que un sobrepeso del 20% o mayor, aumenta en un 20 a 30% la incidencia del CaP (3).

El adipocito ha sido considerado clásicamente como una célula con la función principal de almacenar "pasivamente" energía en forma de triglicéridos durante los períodos de exceso calórico y movilizarlos cuando el balance energético lo demandase. Sin embargo, actualmente el tejido adiposo es considerado como un auténtico órgano de gran actividad endócrina y metabólica (4). Estudios recientes han puesto de manifiesto la gran importancia del tejido adiposo blanco como productor de numerosas sustancias con acción endocrina, paracrina y autocrina (5,6), las cuales se conocen como "adipoquinas". El adipocito produce sustancias relacionadas con el sistema inmune (TNF α , IL-1, IL-6), con la función vascular (VEGF, angiotensina, PAI 1) y con el desarrollo de resistencia insulínica (resistina). Además, posee

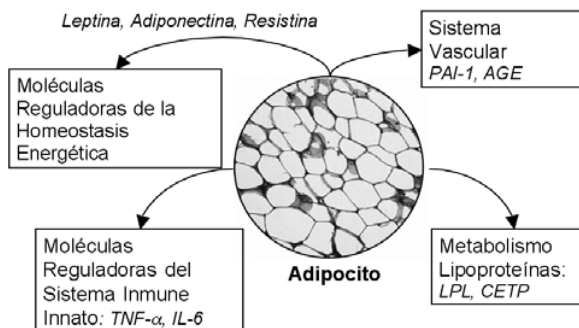


FIGURA 1. Adipocito como glándula endócrina.

la enzima P450 aromatasa que interviene en la aromatización periférica de andrógenos en estrógenos, y secreta sustancias implicadas en la regulación del peso corporal, como la leptina y la adiponectina (Figura 1).

Numerosos estudios han intentado interpretar la asociación entre la cantidad de tejido adiposo corporal y el CaP, aunque los resultados no han sido concluyentes debido a que existe una gran dificultad para evaluar los efectos de la obesidad sobre el desarrollo de este tipo de tumor. Esta dificultad radica en que la obesidad no sólo se presenta como un exceso de grasa corporal, sino que también altera diversos parámetros fisiológicos que aumentan la agresividad del CaP (7-11) (Figura 2) produciéndose:

- Resistencia a la insulina (RI) con hiperinsulinemia que lleva al incremento de la producción hepática de IGF-1. In vitro, el IGF-1 estimula el crecimiento de líneas celulares prostáticas andrógeno independientes al ejercer un efecto mitógeno y antiapoptótico sobre estas células, mientras que in vivo el IGF-1 se compor-

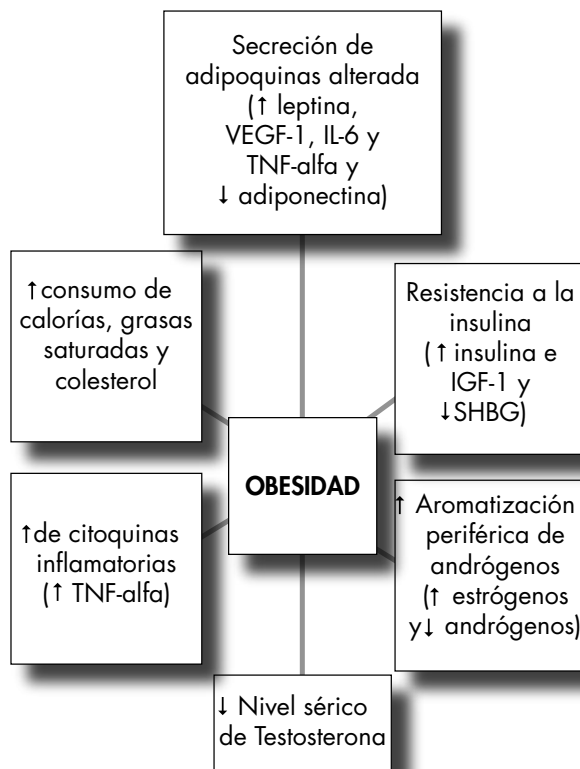


FIGURA 2. Influencia de la obesidad sobre el cáncer de próstata.

ta como un factor de crecimiento de múltiples tipos de tumores malignos (12).

- Alteración de la secreción de adipoquinas, incrementándose la liberación de leptina, VEGF, IL-6 y TNF- α y disminuyendo la secreción de adiponectina. Las adipoquinas podrían estar ligadas a diferentes mecanismos carcinogénicos incluyendo diferenciación celular, apoptosis, proliferación celular, angiogénesis y alteración de los niveles de hormonas sexuales esteroideas (13). Numerosos estudios indican que la leptina tendría un efecto promotor del CaP; mientras que la adiponectina tendría un efecto protector. (11, 14, 15).

- Mayor aromatización de andrógenos en el tejido adiposo debido a una elevada expresión de P450 aromatasa, aumentando los niveles plasmáticos de estrógenos y disminuyendo la concentración de andrógenos. El descenso de los niveles séricos de testosterona ha sido asociado a tumores avanzados y de pobre diferenciación al momento de ser diagnosticados (16, 17).

- Incremento de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y factor de necrosis tumoral α . (TNF- α). Este último interfiere en la vía de señalización de la insulina y lleva a la RI que se presenta en la obesidad. Además TNF- α induce la liberación de IL-6 y de leptina. Recientemente se ha sugerido que la inflamación incrementaría el riesgo de CaP, pero la relación entre el TNF- α y el CaP permanece aún poco clara (18, 19).

Asimismo, la obesidad está altamente correlacionada con el tipo de alimentación y el mayor o menor riesgo de padecer un determinado tipo de cáncer. Estudios epidemiológicos recientes indican que la obesidad y el alto consumo de grasas saturadas podrían influir en el desarrollo del CaP como factores de riesgo en la etapa de iniciación y como factores promotores en la etapa de progresión (20).

El tejido adiposo y las diferentes sustancias que éste secreta podrían promover o prevenir el desarrollo de CaP; aunque aún existen ciertos interrogantes. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre el rol de la leptina y la adiponectina en la carcinogénesis prostática; y efectuar una breve descripción sobre el tema.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica y lectura compresiva de artículos relacionados con "leptina", "adiponectina", "obesidad", "adipoquinas" y "cáncer de próstata" en Pubmed y revistas científicas;

y luego, se redactó una breve descripción sobre el rol de la leptina y la adiponectina en el desarrollo del CaP.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Leptina

La leptina es un péptido de 167 aminoácidos, con un peso molecular de 16 kDa y codificado por el gen *ob* localizado en el cromosoma 7q31.3 en humanos. Su síntesis ocurre principalmente en el tejido adiposo blanco y en menor medida en la placenta, músculo esquelético, epitelio gástrico y glándula mamaria (5). La concentración de leptina se correlaciona positivamente con la grasa corporal total, el estado nutricional del individuo y el contenido de triglicéridos de los adipocitos; por lo que, niveles séricos de leptina son elevados en individuos obesos comparados con individuos de peso normal actuando como un "marcador" de las reservas energéticas del organismo (21).

Seis isoformas de receptores de leptina (obR) han sido secuenciadas y caracterizadas, las cuales consisten en una proteína de membrana conformada por 3 dominios: extracelular, transmembrana e intracelular. Las diferentes isoformas de su receptor se distribuyen tanto en el sistema nervioso central como en la periferia (pulmón, riñón, testículos, ovarios, epitelio gástrico, tejido adiposo, páncreas, etc) (5). Las isoformas obRa y obRc son receptores cortos, localizados predominantemente en la barrera hematoencefálica donde parecen desempeñar un papel transportador. La forma obRb es el receptor estructuralmente más largo, abunda en el hipotálamo siendo el principal efector de las acciones de esta adipoquina. Por último, la isoforma obRe es la fracción soluble y transporta la leptina en el torrente sanguíneo regulando su aclaramiento y su vida media (22). La leptina circula libre o ligada a proteínas plasmáticas y puede ser determinada por radioinmunoanálisis o por ensayos inmunoenzimáticos.

Esta adipoquina tiene una función central en la regulación de la homeostasis energética pero también tiene efectos biológicos en diversos procesos celulares como son reproducción, hematopoyesis, angiogénesis, respuesta inmune, etc.

Numerosos estudios han investigado la relación entre obesidad, leptina y CaP (7,9,23,24). Niveles elevados de leptina han sido correlacionados significativamente con valores de testosterona y antígeno prostático específico (PSA) en sujetos con CaP comparado con sujetos con hiperplasia benigna de próstata y controles (21). Chang y cols reportaron

que concentraciones elevadas de leptina se asocian a tumores de mayor volumen (9). Existe evidencia de que la leptina no ejerce los mismos efectos en todos los estadios del CaP. Saglam y cols observaron que un incremento de la leptina se asocia en mayor medida a enfermedad avanzada y a un tumor pobremente diferenciado (21).

La leptina podría afectar el riesgo de CaP clínicamente detectable a través de factores relacionados con la obesidad (9). Hsing y cols establecieron que la asociación entre la leptina y el riesgo de CaP se limitaba a hombres con un ratio cintura cadera mayor a 0.87, sugiriendo que la leptina podría interactuar con marcadores relacionados con la obesidad abdominal, tales como hormonas sexuales o IGF-1, para incrementar el riesgo de esta neoplasia.

Statin y cols., reportaron que la leptina podría ser el nexo entre el estilo de vida occidental (dietas hipercalóricas ricas en grasa y sedentarismo) y la transición de lesión pre-neoplásica a tumor clínicamente detectable (23). Numerosos estudios han observado que la agresividad del tumor y la mortalidad por CaP aumentan con dietas ricas en grasas en hombres mayores de 70 años (25,26).

La hipótesis de que elevadas concentraciones de leptina influyen en la evolución de CaP latente a clínicamente detectable es biológicamente posible. Estudios *in Vitro* e *in vivo* muestran que esta adipocina podría promover angiogénesis siendo un factor determinante para el crecimiento y la diseminación de varios tipos de neoplasias incluyendo el CaP (6,7,26). Además, la leptina podría incrementar los niveles de otras citoquinas y factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento vascular epitelial (VEGF) el cual se encuentra involucrado en la transformación del tumor (27). Estos estudios sugieren que la leptina podría ser un factor promotor del crecimiento tumoral promoviendo la angiogénesis y proliferación de células vasculares y, de este modo, favorecería la progresión, invasión y metástasis de células tumorales (26).

En resumen, la leptina afectaría el desarrollo del CaP mediante factores relacionados con la obesidad tales como testosterona, IGF-1, VEGF, y podría influenciar la diferenciación celular y la progresión del CaP.

Adiponectina

La adiponectina es la más abundante de las adipocinas circulantes constituyendo el 0,05 % del total de proteínas plasmáticas. Es un péptido con un peso molecular de 30 kDa, codificado por el gen APM1 (3q27) y compuesto por tres exones codificantes. Se la conoce también como Acrp30 (30 kDa adipocyte complement-related protein), AdipoQ, APM-1

o GBP28 (gelatin binding protein 28). Es producida exclusivamente en el tejido adiposo blanco e incrementa la sensibilidad a la insulina en diversas células epiteliales y del estroma de varios tejidos (28).

La adiponectina puede sufrir procesos proteolíticos o modificaciones postraduccionales, formando asociaciones oligoméricas que influyen en su capacidad funcional y en su unión a los receptores. La forma completa se denomina *fAd* (full-length adiponectin) y la forma más pequeña resultante de la proteólisis se conoce como *gAd* (globular adiponectin). Los métodos para medir su concentración plasmática incluyen radioinmunoanálisis que mide formas multiméricas y enzoinmunoensayo que reconoce el monómero desnaturalizado.

Dos tipos de receptores para adiponectina han sido caracterizados y secuenciados: AdipoR1, que se expresa fundamentalmente en el músculo esquelético y AdipoR2, que se expresa principalmente en hígado (28). Las células cancerosas expresan receptores de adiponectina que mediarían el efecto inhibitorio sobre la proliferación celular de esta adipocina, principalmente a través de la vía de señalización intracelular de la MAPK (Kinasa activada por 5' monofosfato de adenosina) (29).

Estudios recientes han demostrado que los complejos de alto peso molecular de *fAd* son los que ejercen la función inhibitoria de la adiponectina sobre el crecimiento de células prostáticas cancerosas y suprimen la proliferación estimulada por leptina, IGF-1 y dihidrotestosterona (DHT) (30). A consecuencia de estas observaciones se la ha caratulado como la adipocina "anticáncer", ya que también se ha podido demostrar su papel inhibitorio del crecimiento de células cancerosas de mama y endometrio (31).

La concentración de adiponectina también depende de la cantidad y distribución de la masa grasa. A diferencia de otras adipocinas, los niveles circulantes de adiponectina son inversamente proporcionales a la obesidad (particularmente la central), Índice de masa corporal (IMC), acumulación de grasa visceral e insulinoresistencia (11). De hecho se ha demostrado que el descenso de peso inducido por dieta aumenta los niveles de ARNm de adiponectina en el tejido adiposo abdominal, así como sus niveles plasmáticos circulantes (5). También está demostrado que las concentraciones de adiponectina circulante son menores en pacientes con cáncer de mama, endometrio, próstata y colon (32). Esto se pone de manifiesto en un estudio realizado por Michalakis y cols., en el cual se comparó los niveles de adiponectina plasmática y la expresión tisular de receptores de adiponectina en pacientes con CaP, hiperplasia

benigna de próstata (HBP) y un grupo control. Los hombres del grupo con CaP mostraron, significativamente, menor concentración de adiponectina que los pacientes HBP y controles (33). Asimismo, la inmunohistoquímica de su tejido prostático mostró una débil expresión de receptores AdipoR1 y AdipoR2 (33).

Además los niveles de adiponectina son menores a mayor grado de enfermedad prostática. Goktas y cols realizaron un estudio con el objetivo de observar la relación entre los niveles de adiponectina sérica y la diferenciación o progresión de células cancerosas prostáticas. Para ello trabajaron con un grupo de sujetos con CaP, otro grupo de pacientes con HBP y un tercer grupo de sujetos control. Los pacientes con CaP fueron divididos en dos grupos: unos con enfermedad localizada y otros con enfermedad avanzada, y estos últimos a su vez fueron clasificados según su Gleason. Pudieron observar que los niveles de adiponectina eran significativamente menores en los sujetos con CaP que en aquellos con HBP y controles. Al igual que en los pacientes con patología avanzada que en aquellos con enfermedad localizada, y también en aquellos con mayor Gleason (34).

Miyasaky y cols. han demostrado recientemente la presencia de receptores de adiponectina en las líneas celulares prostáticas andrógenos dependientes LNCaP, andrógeno independientes DU145, y PC3 (35). Este estudio también identificó a JNK kinasa y STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) en la vía intracelular de señalización de adiponectina. Ambos, JNK kinasa y STAT3, juegan roles cruciales en la obesidad y la RI y, están también involucrados en la regulación de la proliferación celular, diferenciación y apoptosis de diversos eventos fisiológicos y patológicos, como el desarrollo tumoral (36,37).

En resumen, los bajos niveles circulantes de adiponectina característicos de la obesidad promoverían la insulinoresistencia y serían un factor de riesgo para el desarrollo de diferentes tipos de cáncer, entre ellos el CaP.

CONCLUSIÓN

En conclusión, existe evidencia que sugiere una asociación entre la obesidad y el desarrollo del CaP. El exceso de tejido adiposo en el organismo podría promover la progresión del CaP, más que ser un factor de riesgo. Las adipocinas tienen un rol estimulante sobre las células cancerosas prostáticas induciendo la promoción y progresión del CaP, a excepción de la adiponectina que ejercería un efecto protector frente al tumor. Sin embargo, futuros estu-

dios son necesarios para esclarecer aun más esta relación y de esta manera establecer el desarrollo de nuevas medidas de prevención, detección precoz y tratamiento del CaP.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Juan Agustín Maza y a la Fundación Allende.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. World Health Organization. Obesity, preventing and managing the global epidemic: report of the WHO consultation on Obesity World Health Organization, Genova. 1998.
2. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Galuska DA, Serdula MK. Geographic variation in the prevalence of obesity, diabetes and obesity related behaviours. *Obes Res* 2003; 13:118-22.
- *3. Buschemeyer WC, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *Eur Urol* 2007; 52:331-43.
4. López Fontana CM, Martínez-Gonzalez MA, Martínez JA. Obesidad, metabolismo energético y medida de actividad física. *Rev Esp Ob* 2003; 1:29-36.
- **5. Moreno JC, Martínez JA. Tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. *Anales Sist Sanit Navar* 2002; 25:29-39.
- *6. Baillargeon J, Platz EA, Rose DP, Pollock BH, Ankerst DP, Haffner S, et al. Obesity, adipokines, and prostate cancer in a prospective population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1331-5.
- *7. Hsing AW, Sakoda LC, Chua S Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:s843-57.
8. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ et al: Body mass index and risk of prostate cancer in U.S health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1240-44.
- **9. Freedland SJ, Platz EA. Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 88-97.
- **10. O'Malley RL, Taneja SS. Obesity and prostate cancer. *Can J Urol*. 2006; 13 Suppl 2:11-7.
- **11. Mistry T, Digby J, Desai K, Randeva H. Obesity and prostate cancer: A role for adipokines. *European Association of Urology* 2007; 52: 46-53.

12. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 23-37.
- **13. Baillargeon J, Rose DP. Obesity, adipokines, and prostate cancer (review). *Int J Oncol* 2006; 28:737-45.
- **14. Housa D, Housová J, Vernerová Z, Haluzík M. Adipocytokines and cancer. *Physiol Res* 2006; 55:233-44.
15. Freedland SJ, Aronson WJ. Obesity and prostate cancer. *Urology* 2005; 65: 433-39.
16. Mearini L, Costantini E, Zucchi A, Mearini E, Bini V, Cottini E et al. Testosterone levels in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urol Int* 2008; 80:134-40.
17. Gustafsson O, Norming U, Gustafsson S, Eneroth P, Aström G, Nyman CR. Dihydrotestosterone and testosterone levels in men screened for prostate cancer: a study of a randomized population. *Br J Urol* 1996; 77:433-40.
18. Danforth KN, Rodriguez C, Hayes RB, Sakoda LC, Huang WY, Yu K, Calle EE, et al. TNF polymorphisms and prostate cancer risk. *Prostate* 2008; 68:400-7.
19. Bouraoui Y, Ricote M, García-Tuñón I, Rodríguez-Berriguete G, Touffehi M, Rais NB et al. Pro-inflammatory cytokines and prostate-specific antigen in hyperplasia and human prostate cancer. *Cancer Detect Prev* 2008; 32:23-32.
20. Stacewicz-Sapuntzakis M, Borthakur G, Burns JL, Bowen PE. Correlations of dietary patterns with prostate health. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:114-30.
- **21. Saglam D, Aydur E, Yilmaz I, Goktas S. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *J Urol* 2003; 169:1308-11.
22. Argente J, Martos Moreno GA, Hernández M. El tejido adiposo como glándula endocrina. *Boletín de la sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León* 2006; 46: 269-74.
- *23. Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, Bylund A, Kaaks R, Stenman UH et al. Leptin is associated with increase prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1341-5.
- *24. Chang S, Hursting SD, Contois JH, Strom SS, Yamamura Y, Babaian RJ et al. Leptin and prostate cancer. *Prostate* 2001; 46: 62-7.
25. Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH. Diet and prostatic cancer: a case control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 999-1012.
26. West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 85-94.
27. Foss B, Mentzoni L, Bruserud O. Effects of vascular endothelial growth factor on acute myelogenous leukaemia blasts. *J Hematother Stem Cell Res* 2001; 10:81-93.
28. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26:439-51.
29. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res* 2005; 309:99-109.
30. Bub JD, Mitasaki T, Iwamoto Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340:1158-66.
31. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2006; 94:1221-5.
32. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol* 2007; 40:55-67.
33. Michalakis K, Williams CJ, Mitsiades N, Blake-man J, Balafouta-Tselenis S, Giannopoulos A et al. Serum adiponectin concentrations and tissue expression of adiponectin receptors are reduced in patients with prostate cancer: a case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 308-13.
34. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic C, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology* 2005; 65: 1168-72.
35. Miyasaki T, Bub JD, Uzuki M, Iwamoto Y. Adiponectin activates c-Jun NH2-terminal kinase and inhibits signal transducer and activator of transcription3. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333:79-87.
36. Levy DE, Darnell Jr JE. Stats: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 651-62.
37. Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell* 2000; 103: 239-52.