

DERLEME / REVIEW

Obezite ve Kanser İlişkisi: Leptin Kanserojen bir Adipokin midir? Obesity and Cancer Relationship: Is Leptin a Carcinogenic Adipokine?

Murat URHAN, Dr. Dyt.,¹ Gamze AKBULUT, Doç. Dr.,²¹Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi²Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Kabul tarihi/Accepted: 18.04.2017

İletişim/Correspondence:

Murat URHAN, Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Şehitler/Manisa

E-posta: dyt.murat@gmail.com

Özet

Obezite, tüm dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Giderek artan obezite prevalansına tip II diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi obeziteyle ilişkili hastalıkların prevalansındaki artış eşlik etmektedir. Obezite ve kanser arasındaki ilişkide beyaz adipoz dokudaki fonksiyon bozukluğunun temel bağlantı noktası olduğu ve leptinin bu ilişkide kilit molekül olarak görev aldığı ileri sürülmektedir. Yapılan araştırmalarda, leptinin parakrin, otokrin ve endokrin etkilerle apoptozun engellenmesine, tümör oluşumunun başlamasına, tümörün büyümesine ve metastazlara neden olduğu gösterilmektedir. Bu derlemede, farklı kanser türlerinde leptinin patofizyolojik süreçlere etkileri incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Leptin, obezite, kanser, adipokinler.

Abstract

Obesity is one of the most important public health problems in the world. The increasing prevalence of obesity is accompanied by an increase in the prevalence of obesity-related diseases such as type II diabetes, cardiovascular diseases and cancer. It has been suggested that in relation to obesity and cancer, the main link point is the dysfunction of the white adipose tissue and that leptin functions as the key molecule in this relation. Researches have shown that leptin inhibits apoptosis by paracrine, autocrine and endocrine effects, leading to the onset of tumor formation, tumor growth and metastases. In this review, the effects of leptin on pathophysiological processes in different types of cancer are examined.

Keywords: Leptin, obesity, cancer, adipokines.

Giriş

Obezite ve Kanser

Obezite başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada, giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzdeki artış eğiliminin devam etmesi durumunda 2050 yılında erkeklerin %60'ının, kadınların %40'ının ve çocukların %25'inin obez olacağı tahmin edilmektedir (Narayanaswami & Dworkin, 2017). Obezitenin hipertansiyon, tip II diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, osteoartrit ve bazı kanser türleri gibi çeşitli hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. Dünya Kanser Araştırma Fonu obezitenin meme, endometrial, over, prostat, kolorektal, pankreatik, renal, karaciğer ve safra kesesi kanseri ve özofajiyal adenokarsinoma ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (Kolb, Sutterwala, & Zhang, 2016; Lennon, Sperrin, Badrick, & Renehan, 2016). Obezite kanserde tedavi etkinliğinin azalmasına, prognozun kötüleşmesine ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır (Kaidar-Person, Bar-Sela, & Person, 2011; Parekh, Chandran, & Bandera, 2012). Son yirmi yılda erkeklerdeki kanser ölümlerinin %14'ünün, kadınlarda kanser ölümlerinin %20'sinin obeziteyle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (Lennon vd., 2016).

Obezite ve kanser arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalar oldukça kompleks olmakla birlikte bu bağlantıyı açıklayan bazı patofizyolojik mekanizmalar

bulunmaktadır (Van Kruijsdijk, Van der Wall, & Visseren, 2009; Vucenic & Stains, 2012). Obezite insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin direnci ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi hormon ve büyüme faktörlerini; östrojen, testosteron ve diğer androjenler gibi cinsiyet hormonlarını, leptin seviyelerinde artış ve adinopektin seviyelerinde azalma gibi adipokinlerdeki değişiklikleri, fosfotidil inositol 3-kinaz (PI3K)/protein kinazB (AKT)/rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) ve 5-adenozin monofosfat ile aktive olan kinaz (AMPK) gibi intrasellüler sinyal yollarını, makrofaj infiltrasyonu, sitokinler ve nükleer faktör-κB (NFκB) gibi immün hücreler ve inflamatuvar faktörleri etkileyerek karsinogeneze neden olmaktadır (De Pergola & Silvestris, 2013; Hursting vd., 2012; Van Kruijsdijk, Van der Wall, & Visseren, 2009; Vucenic & Stains, 2012).

Adipoz doku, yağ deposu olmasının yanında inflamasyon, immüniye, endokrin denge ve metabolizma için enerji homeostazını düzenleyen büyük bir yapıdır. Bu doku, adipokin veya adipositokin olarak bilinen 50'den fazla hormon ve sitokin biyosentezinden ve sekresyonundan sorumludur (Dalamağa, 2013). Adipoz dokudan adiponektin, dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGFβ), interlökin (IL-10, IL-4, IL-13, IL-1 reseptör antagonisti) ve apelin gibi anti-

inflatuvar moleküller ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), leptin, visfatin, rezistin, anjiotensin II ve plazminojen aktivator inhibitör 1 (PAI) gibi pro-inflatuvar moleküller salgılanmaktadır (Makki, Froguel, & Wolowczuk, 2013). Adipoz dokudaki bir fonksiyon bozukluğu proinflatuvar sitokinlerin ve mitojenlerin uygun olmayan salınımına neden olarak kanser oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (Park, Euhus, & Scherer, 2011).

Leptin

Leptin, ilk kez 1994 yılında tanımlanan, 16 kDa ağırlığında 167 aminoasitten oluşan bir hormon olup "ob geni" tarafından üretilmektedir. Bu gen insanlarda 7. kromozomun 3. bölgesinde (7q31) bulunmaktadır (Auwerx & Staels; Hou & Luo, 2011; Zupancic & Mahajan, 2011). Ob gen defekti bulunan farelerde leptin yetersizliği saptanmış ve bu yetersizlik ağır obezite, hiperfaji (aşırı yeme), diyabet, nöroendokrin anormallikler ve infertilite ile sonuçlanmıştır (Kelesidis, Kelesidis, Chou, & Mantzoros, 2010). Periferik leptin verilmesi, glikoz homeostazının normalleşmesini, enerji harcamasının artmasını ve besin alımının azalmasını sağlamıştır (Gautron & Elmquist, 2011).

Leptin, esas olarak beyaz yağ dokusunda üretilmektedir. Bunun yanı sıra, bir miktar kahverengi yağ dokusu, gastrik epitelyum, iskelet kası, hipofiz, meme bezleri, plasenta ve çeşitli dokularda da salgılandığı gösterilmiştir (Blüher & Mantzoros, 2009; Janeckova, 2001). İnsanlarda oldukça organize bir leptin sekresyonu mevcuttur. Sekresyonun pulsatil ve sirkadiyen ritmi olduğu gösterilmiştir. Sabah 08.00-12.00 saatleri arasında en düşük düzeylerdeyken, gece 00.00-04.00 saatleri arasında en yüksek düzeylere ulaşmaktadır (Dardeno vd., 2010; Sobrino, Cachero, Puebla Jiménez, Barrios, & Arilla Ferreira, 2014).

Leptin etkisini hem periferde, hem de santral sinir sisteminde bulunan özel reseptörler aracılığı ile gerçekleştirir. Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olup, db geni tarafından kodlanmaktadır. Leptin reseptörüne ait bir tanesi uzun (Ob-Rb) ve beş tanesi kısa (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re, Ob-Rf) olmak üzere toplam altı adet izoformu bulunmaktadır. Uzun formu sinyal iletiminde etkili iken, kısa formlarının leptinin santral sinir sistemine taşınmasında önemli görevi olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörler en çok santral sinir sisteminde (SSS) özellikle de paraventriküler nükleus, dorsomedial nükleus, ventromedial nükleus ve arkuat nükleus gibi otonomik fonksiyonları ve enerji dengesinin kontrolünü sağlayan hipotalamus hücreleri içinde yer almaktadır (Amitani, Asakawa, Amitani, & Inui, 2013; Dardeno vd., 2010; Hou & Luo, 2011; Kelesidis vd., 2010; Yu & Kim, 2012).

Leptin, kanda serbest veya proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Zayıf kişilerde leptinin büyük kısmı proteine bağlı iken, obezlerde serbest formda bulunduğu bildirilmiştir. Kan dolaşımı yoluyla hipotalamusa ulaşarak iştahın baskılanması ve enerji harcamasının artmasını sağlamaktadır. Leptin salınımı, temel olarak vücut yağ kütlesi ile doğru orantılıdır. Obez kişilerde leptin düzeyi yüksek iken, zayıf bireylerde leptin seviyesi düşük bulunmuştur (Carter, Caron, Richard, & Picard, 2013; Coelho, Oliveira, & Fernandes, 2013; Klok, Jakobsdottir, & Drent, 2007; J.-J. Lee, 2011). Ancak obez bireylerin çoğunda hiperleptineminin bulunduğu ve leptinin anorektik ve vücut ağırlığını azaltıcı etkisine

karşı direnç geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliğinden ziyade gelişen leptin direncinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Kan beyin bariyerinden leptin taşınmasındaki bozukluklar, leptin sinyal kaskadında değişiklikler, hipotalamik inflamasyon, endoplazmik retikulum stresi ve sirtuin-1 (SIRT1) aktivitesinin azalması obezlerde leptin direncinin gelişimine neden olan mekanizmalar olarak önerilmektedir (Aragones, Ardid-Ruiz, Ibars, Suarez, & Blade, 2016; Farr, Gavrieli, & Mantzoros, 2015; Quarta, Sanchez-Garrido, Tschop, & Clemmensen, 2016).

Leptinin iştah ve enerji metabolizması üzerine etkileri dışında metabolizmanın kontrolü, immünite, üreme, anjiyogenez (damar oluşumu) ve lipit oksidasyonunda da önemli fonksiyonları vardır (Markowska, Malendowicz, & Drews, 2004). Son dönemlerde leptin kanserle obeziteyi bağlayan bir kilit aday molekül olarak ortaya çıkmaktadır. Leptinin parakrin, otokrin ve endokrin etkilerle tümör oluşumunun başlamasını, metazatik ilerlemeyi ve tümör oluşumunu çeşitli evrelerde etkilediği ve ayrıca anjiyogenez (yeni damar oluşumu), endotelial hücrelerin migrasyonunu (göç) ve monosit ve makrofaj aktivasyonunun sürdürülmesini destekleyerek tümör mikroçevresini düzenlediği bildirilmektedir (Dutta, Ghosh, Pandit, Mukhopadhyay, & Chowdhury, 2012; Jarde vd., 2009; Markowska vd., 2004; Saxena & Sharma, 2013).

Leptin, hemen her dokuda eksprese edilen reseptörüne bağlanarak Janus kinaz/sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT3), mitojen aktive protein kinaz (MAPK), PI3K/AKT gibi çeşitli aşağı yönlü sinyal yollarını düzenler. Bu sinyal yolları hücre migrasyonuna, yayılmaya ve hücre sağkalımının artmasına yol açmaktadır (Gucalp, Iyengar, Hudis, & Dannenberg, 2016; Lee vd., 2015). Ayrıca JAK2 aktivasyonunu takiben apoptozisin (programlanmış hücre ölümü) farklılaşması, hücre çoğalması, mTOR aracılığıyla hücre büyümesi ve glikoz kullanılmasını uyararak PI3K ve AKT'nin fosforilasyonunu başlatmaktadır (Booth, Magnuson, Fouts, & Foster, 2015).

İnflamasyonun, kanser gelişimindeki ve ilerlemesindeki rolü bilinmektedir. Leptin C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflatuvar sitokinlerle yapısal ve fonksiyonel benzerliğe sahiptir. Leptin kan mononükleer hücrelerden ve endotelial hücrelerden reaktif oksijen türlerini, monosit kemoaktraktan protein-1 (MCP-1) ve TNF- α gibi diğer proinflatuvar sitokinleri artırır. İlave olarak leptin vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve hipertrofiyi uyarmakta, proliferatif ve profibrotik sitokinlerin üretilmesine neden olmaktadır. Böylelikle proaterojenik faktörlerin çeşitliliğine katkıda bulunmaktadır (Tahergorabi, Khazaei, Moodi, & Chamani, 2016; Van Kruijsdijk, Van der Wall, & Visseren, 2009). Anjiyogenez normal koşullar altında embriyonik implantasyon, menstrual siklusun sekretuar fazı ve yara iyileşmesinde fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Patolojik durumlarda ise diyabetik retinopati, solid tümör büyümesi ve metastaz gibi çeşitli durumlara ilişkilidir (Somasundar, McFadden, Hileman, & Vona-Davis, 2004). Leptin, aynı zamanda güçlü bir anjiyogenik faktördür. Bu etkisini proinflatuvar sitokin üretimi, inflamatuvar hücre yanıtı, lokal hipoksi ve hipoksiyle indüklenen faktör-1 (HIF-1 gen proteini), proinflatuvar NF- κ B sinyal yolağıyla aktivasyonu sonucunda VEGF sekresyonunun gelişimi aracılığıyla sağlamaktadır (Garofalo & Sarmacz, 2006; Tahergorabi vd., 2016).

Proanjyogenik fonksiyonlarına ilave olarak leptin endotelial hücre büyümesini artırır ve B hücreli lenfoma geni-2 (Bcl-2) bağlı mekanizmayla apoptozisi baskılar. Neovaskülarizasyonda (damarlanma) leptinin rolü matriks metalloproteinaz 2 ve 9 gibi anjyogenezle ilgili enzim seviyelerini ve aktivitesini artırmaktadır (Garofalo & Surmacz, 2006).

“Obezite nedenli kanser oluşumunda adipoz dokudan salgılanan adipokinlerin önemli rol oynadığı görülmektedir”.

Leptin ve Bazı Kanser Türleri Arasındaki İlişki

Leptin ve Meme Kanseri

Meme kanseri, kadınlarda en sık rastlanan kanser türüdür. Dünyada kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin ikinci önemli nedenidir. Meme kanserinin gelişiminde, oral kontraseptif kullanımı, geç menopoza/erken menarş yaşı, evlilik durumu, meme kanseri aile öyküsü ve yaş gibi risk faktörlerinin etkisi tanımlanmıştır (Niu vd., 2013). Obezite diğer önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Beden kütle indeksi (BKİ, kg/m²) arttıkça meme kanseri riskinin arttığı ve obez kadınlarda meme kanserinden ölüm riskinin iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Saxena & Sharma, 2013).

Meme kanser hücrelerinde leptin reseptörlerinin bulunduğu saptanmıştır. Leptinin mitogeneze, sağkalım, dönüşüm, migrasyon ve yayılma gibi çeşitli etkilerle meme kanserini tetiklediği düşünülmektedir. Ob-R meme kanser hücrelerinde sıklıkla ekspresyon edilmiştir (olguların ~%80'inde) ve malign olmayan memeli epiteline karşı kanserli meme epitelyal hücrelerinde düzeyinin önemli miktarda yüksek olduğu bilinmektedir. Ob-R'nin aşırı ekspresyonunun daha büyük tümörler ve/veya uzak metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Surmacz, 2013).

Leptin, östrojen sentezini artırarak veya foliküler estradiol sentezini azaltarak meme kanseri riskini etkileyebilmektedir. Leptin östrojen reseptör- α (ÖR- α) ile birlikte hücrenin sağkalımını ve çoğalmasını artırarak etkisini göstermektedir. Leptin reseptörünün ekspresyonu, insan meme kanseri hücre hatlarında ÖR- α 'nın varlığıyla ilişkili bulunmuştur. Leptin reseptör ekspresyonunun aynı zamanda primer meme kanserindeki ÖR- α ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum, insanda meme kanseri gelişiminde östrojen ve leptin sistemleri arasındaki pozitif ilişkiyi açıklamaktadır (Jarde vd., 2009; Khan, Shukla, Sinha, & Meeran, 2013).

“Leptin, çeşitli metabolik süreçler aracılığıyla kanserin gelişmesine, yayılmasına veya metastazlara neden olmaktadır”.

Meme kanserinde leptin, JAK/STAT ve MAPK yollarını etkileyerek etki gösterdiği gibi, vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-2 (VEGFR-2) ve VEGF'nin transkripsiyonel ekspresyonunu arttırdığı da bildirilmektedir (Gonzalez-Perez, Lanier, & Newman, 2013). Hafif şişman ve şişman yetişkinlerde, zayıf kişilere göre dolaşımdaki adiponektin düzeyleri düşük seviyelerdeyken, leptin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Düşük adiponektin ve artmış leptin seviyeleri meme kanseri artışıyla ilişkili bulunmuştur. Yapılan araştırmalarda, adiponektinin leptine oranının artışı meme kanser hücrelerinin çoğalmasını azaltırken; leptinin adiponektine oranı arttığında böyle bir etkinin olmadığı

görülmüştür. Bu nedenle tek bir adipokinin etkisinden ziyade, leptin ve adiponektin arasındaki oranın meme kanseri gelişiminin düzenlenmesinde daha önemli olduğu düşünülmektedir (Ray, 2012).

Laud ve ark (2002), leptin reseptörlerinin meme kanser hücrelerinde ekspresyon edildiğini ve leptinin MAPK yolağının aktivasyonu aracılığıyla T47-D insan meme kanser hücre hattında hücre çoğalmasını uyardığını göstermiştir (Laud, Gourdou, Pesseme, Peyrat, & Djiane, 2002). Başka bir araştırmada ise, leptinin MCF-7 hücrelerinde *in situ* estradiol üretiminin artışında ve aromataz aktivitesini uyararak östrojen bağımlı meme kanserinin ilerlemesinde önemli rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca bu süreçte leptinin MAPK yolağı aracılığıyla östrojen reseptörlerini uyardığı belirlenmiştir (Catalano vd., 2004).

Ishikawa ve diğerleri (2004), normal memeli epitelyal hücrelerinde Ob-R ekspresyonu bulunmazken duktal karsinoma hücrelerinin %83'ünde önemli düzeyde Ob-R ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir. Leptin hem normal epitel hücrelerinde, hem de karsinoma hücrelerinde önemli düzeyde ekspresyon edilirken; leptinin aşırı düzeyde ekspresyonu sadece karsinomali hücrelerde saptanmıştır. Ayrıca, leptin ve Ob-R ekspresyonunun uzak metastazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ishikawa, Kitayama, & Nagawa, 2004).

Leptinin meme kanseriyle ilişkisinin değerlendirildiği bir araştırmada ise sağlıklı obezlere göre (BKİ= 33.3±3.1 kg/m²), obez meme kanserli bireylerde (BKİ= 33.3±3.3 kg/m²) leptin düzeylerinin üç kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Del Socorro Romero-Figueroa vd., 2013). Meme kanserli bireyler ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında ise, leptin ve TNF-R2 meme kanseriyle pozitif ilişki göstermiştir. Meme kanseri gelişme riski için en yüksek çeyrekteki bireylerle en düşük çeyrekteki bireyler karşılaştırıldığında, TNF-R2 için bu oran 2.44 kat, leptin için 1.98 kat olarak saptanmıştır. Adiponektinin düzeyindeki artış ise meme kanseri gelişme riskinde %29 azalmayla ilişkili bulunmuştur (Gross, Newschaffer, Hoffman-Bolton, Rifai, & Visvanathan, 2013).

Meme kanseri tedavisi alan hastalarda yapılan sağlıklı beslenme ve egzersiz uygulamasıyla hastaların BKİ'lerinde, vücut yağ yüzdelerinde, leptin, CRP ve TNF- α düzeylerinde önemli azalma saptanırken; yaşam kalitelerinde artış ve daha iyi uzun dönem prognoz görüldüğü bildirilmiştir (Befort vd., 2011; Sedlacek vd., 2011; Swisher vd., 2015).

Meme kanseri ve leptin seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir meta-analizde, leptinin meme kanseri oluşumu, gelişimi ve prognozunda rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Dört farklı popülasyondaki bireylerde leptin seviyesinin yüksekliği bakımından şu sıralama saptanmıştır: sağlıklı kontrol grubu < meme benign hastalıklı hastalar < meme kanserli hastalar < lenf nodu metastazı pozitif meme kanserli hastalar (Niu vd., 2013).

Leptin ve Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser (KRK), gastrointestinal bölgenin en yaygın görülen malign tümörlerinden birisidir ve 2012 yılında erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra, kadınlarda ise meme ve akciğer kanserinden sonra en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Yapılan birçok çalışmada genel ve santral obezitenin KRK riskinin artışıyla önemli düzeyde ilişkili olduğu ve normal ağırlıktaki bireylerle karşılaştırıldığında

obezlerde KRK gelişme riskinin 1.5-3.5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Ma vd., 2013; Milosevic vd., 2015).

Leptin reseptörlerinin insan kolon tümörleri, polipler, bitişik mukoza ve kolon kanser hücre kültürlerinde varlığı gösterilmiştir (Stattin vd., 2004). Kolorektal kanserde leptin güçlü bir mitojen ve antiapoptotik sitokin gibi davranmakta ve ailesel adenomatöz hücrelerin yayılmasını artırmaktadır. Tümöröenez ilerledikçe leptin ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir. Leptin ekspresyonunun normal kolon mukozasından adenoma ve adenokarsinomaya doğru dramatik olarak arttığı gösterilmiştir ve bu durum leptinin çok basamaklı kolorektal karsinogenezise katıldığını düşündürmektedir (Pietrzyk, Torres, Maciejewski, & Torres, 2015; Riondino, 2014).

Tutino ve diğerleri (2011) serum leptin reseptör düzeylerinin artışıyla tümör gelişiminin ilişkili olduğunu; I ve II. evre kanser hastalarına göre ileri evre kanser hastalarında serum leptin reseptör düzeylerinin önemli ölçüde yüksek olduğunu ve leptin reseptör ekspresyonunun KRK'li hastalarda metastaz varlığı ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (Tutino, Notarnicola, Guerra, Lorusso, & Caruso, 2011). Başka bir çalışmada ise, pimer kolorektal kanserli hastaların %51.2'sinde leptine immünreaktivite saptanırken, en düşük leptin düzeyinin normal mukozada bulunduğu saptanmıştır. Kolorektal kanserde, leptin ekspresyonunun tümörün büyüklüğü ve tümörün histolojik tipiyle önemli ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Leptinin insan kolorektal kanserinde aşırı eksprese edildiği ve bu hormonun KRK gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır (Koda, Sulkowska, Kanczuga-Koda, Surmacz, & Sulkowski, 2007).

Başka bir çalışmada da, leptin ekspresyonu KRK'nin ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Leptinin JAK ve ekstrasellüler sinyal regüle edici kinaz (ERK) sinyal yollarının aktivasyonu ile kolorektal karsinomanın yayılmasını ve adhezyonunu düzenlediği, KRK kök hücrelerinin çoğalmasını ve sağkalımını etkilediği bildirilmiştir (Yoon vd., 2014). Wang ve ark. (2012), kolorektal karsinomalı hastalarda leptin/leptin reseptör ekspresyonunun AKT, p-70S6 ve mTOR ekspresyonu ve farklılaşması, uzak metastaz, lenf nodu metastazı ve karsinomanın evresiyle önemli düzeyde ilişki gösterdiğini; leptinin PI3K/AKT/mTOR yollarıyla HCT-116 kolon kanser hücrelerinde apoptozisi önlediğini ve hücre çoğalmasını yavaşlattığını saptamışlardır (Wang vd., 2012).

Kolorektal karsinomanın, metastatik hastalıklara ilerlemesi üzerine leptinin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, metastatik KRK'da leptin reseptörünün mRNA ekspresyonunun KRK dokularındakinden önemli düzeyde fazla olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, serum leptin düzeyi metastatik KRK hastalarıyla karşılaştırıldığında, KRK hastalarında önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, leptinin tümör büyümesi üzerindeki etkisine bağlanmış ve leptin aktivitesine olan duyarlılığın kolon dokularına metastazın ana göstergesi olabileceği bildirilmiştir (Erkasap vd., 2013).

Endo ve diğerleri (2011), obez farelerde normal kolon epitel hücrelerinin çoğalma aktivitesinin önemli düzeyde arttığını; buna karşılık leptin yetersizliği görülen tümörlerde tümör hücre çoğalmasının önemli düzeyde azaldığını ve bu fareler şiddetli obez olmasına rağmen,

leptin ve leptin reseptörlerinin yetersiz olduğunu ve tümör hücre çoğalmasının önemli düzeyde engellendiğini göstermişlerdir. Araştırmacılar, obeziteyle ilişkili birçok faktör içinde leptinin kolon tümör büyümesi için en önemli faktörlerden birisi olduğunu belirtmişlerdir (Endo vd., 2011).

Peroksisom proliferatör aktive reseptör gamanın (PPAR- γ) kolorektal kanserde leptin ekspresyonuyla güçlü korelasyon gösterdiği ve bu reseptörün aktivasyonunun sitokinler tarafından uyarılan JAK/STAT yolağını inhibe ederek leptin nedenli tümör gelişimi ve büyümesine antagonist etki gösterdiği belirlenmiştir (Rajasingh & Bright, 2006).

Leptin ve Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, tüm dünyada kanser nedenli ölümlerde ilk sırada yer almaktadır ve bu ölümlerin %85'inden küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) sorumludur. Leptinin akciğer kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde kanser hücrelerinin migrasyonu, yayılmasını ve hücre çoğalmasını artırarak önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Bruno vd., 2011; Song vd., 2014).

İnsan akciğer kanseri A549 ve H157 hücrelerinde leptin reseptörü Ob-Ra ve Ob-Rb'nin eksprese edildiği ve leptin salınımının IL-6, VEGF ve prostaglandin (PGE2) gibi immünoinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca leptinin JAK/STAT3, PI3K/AKT ve MEK1/2 sinyal yollarını uyararak sitokin üretimini de arttırdığı belirlenmiştir (Y. Shen, Wang, Zhao, & Zhou, 2009). Terzidis ve diğerlerinin (2008) çalışmasında, KHDAK'lı hastalar ile bu hastalardan daha fazla BKİ'ye sahip hafif şişman sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında, KHDAK'lı hastaların serum leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Artan serum leptin düzeyinin santral obeziteden bağımsız olarak KHDAK için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Terzidis vd., 2008).

Küçük hücre dışı akciğer kanseri hücre hatlarının kullanıldığı bir çalışmada, normal insan bronşiyal epitelial hücreleriyle karşılaştırıldığında, leptin mRNA ekspresyonunun KHDAK hücrelerinde önemli düzeyde fazla olduğu bulunmuştur. Leptin ortamdan uzaklaştırıldığında, KHDAK A549 ve 95 D hücrelerinde JAK/STAT3 ve Notch sinyal yollarının inaktive olduğu ve böylece hücre çoğalmasının durduğu ve apoptozisin ise uyarıldığı belirlenmiştir (Zheng vd., 2016).

Leptin geninde (LEP geni) bazı genetik varyasyonlar da leptin ekspresyonunda artışla ilişkilidir. Riberio ve diğerleri (2006), leptin geninin (2548G/A) prometer bölgesindeki fonksiyonel bir polimorfizmin AA genotip taşıyıcılarının KHDAK'ya yakınlığın ve hastalığın daha erken görülme riskinin artışıyla ilişkili olduğunu bulmuştur. AA genotip taşıyıcılarının akciğer kanserli hastalarda sağlıklı bireylerden üç kat fazla olduğu ve leptin geni AA genotip varyantının akciğer kanseri için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Ribeiro vd., 2006). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, LEP geninin prometer bölgesinde lokalize 2548G/A polimorfizminin allel sıklığı ve genotipi akciğer kanserli hastalarla sağlıklı bireyler arasında önemli düzeyde farklı bulunmuştur. Akciğer kanserli hastalar 2548G/A polimorfizmi için minör allellerin yüksek görülme sıklığına sahip olduğu ve LEP 2548G/A polimorfizminin A allelin taşıyıcıları akciğer kanseri için riskin artışıyla ilişkili bulunmuştur (Unsal, Kara, Karakus, Tural, & Elbistan, 2014).

Yapılan bir meta-analizde, leptin ekspresyonunun özellikle lenf nodu metastazında olmak üzere akciğer kanser dokularında normal dokulardan önemli düzeyde daha fazla olduğu; serum ve dokulardaki leptinin akciğer kanserinin patogeneziyle ve tümör metastazıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Tong vd., 2017).

Leptin ve Tiroid Kanseri

Tiroid kanseri, en yaygın olarak görülen endokrin kanseridir ve son on yılda insidansı dramatik bir artış göstermiştir. Bu süreçte, tiroid kanserinin insidansındaki artışın obezite prevalansındaki belirgin artışla birlikteliği dikkat çekmiştir. Obezitenin inflamasyon, oksidatif stres, hiperinsülinemi ve adipokinler gibi potansiyel mekanizmalarla tiroid kanserine neden olduğu ileri sürülmektedir (Pappa & Alevizaki, 2014).

Prospektif gözlemsel çalışmaların sistematik derlemesinde genç yetişkinlerde ve her iki cinsiyetteki yetişkin bireylerde tiroid kanseri ve BKİ arasında pozitif bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Kitahara et al., 2011). Leptinin doğrudan veya dolaylı yollarda tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve deiyodinaz2'yi (D2) etkileyerek tiroid metabolizmasını modüle ettiği düşünülmektedir. Farelere leptin verildiğinde D2 ekspresyonunun artışı ve TRH'nin hipotalamik ekspresyonunun azalması inhibe edilmiştir. Paraventriküler nükleusta (PVN) TRH üzerine leptin etkisini Ob-R ekspresyon eden TRH nöronlarını doğrudan etkileyerek yapmaktadır (Santini vd., 2014).

Cheng ve diğerleri (2010), papiller tiroid kanserinde (PTK) leptin ve/veya leptin reseptör ekspresyonunun tümör büyüklüğü ve lenf nodu metastazını kapsayan neoplazm agresifliğiyle ilişkili olduğunu rapor etmiştir (Cheng vd., 2010). Tiroidektomi uygulanan hastalarda yapılan benzer bir çalışmada, PTK'lı hastaların %73.9'unda Ob-R'nin, %72.4'ünde ise leptin ekspresyonunun varlığı gösterilmiştir. Leptin ve/veya leptin reseptörünün ekspresyon düzeyinin tümör büyüklüğüyle ilişkili olduğu ve bu sonucun leptinin PTK hücre hattında ve diğer birçok kanserde olduğu gibi hücre bölünmesini artırarak ve apoptozisi inhibe ederek bu etkiyi sağladığı bildirilmiştir (Zhang vd., 2013).

Papiller, foliküler, medüller ve anaplastik tiroid kanserli bireylerin değerlendirildiği bir çalışmada, leptin ve Ob-R'nin tiroid kanserinin dört alt tipinde önemli düzeyde ekspresyon edildiği ve leptinin karsinogenezin başlangıcında önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Leptin ekspresyonu saptanan PTK ileri yaş, genişlemiş tümör, nodal metastaz ve ilerlemiş evre ile karakterize agresif bir fenotip sergilerken, Ob-R ilerlemiş evre, nodal metastaz ve genişlemiş tümör ile önemli düzeyde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca leptin ve Ob-R ekspresyonu olan hastalarda beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranı ekspresyon saptanmayan hastalara göre daha düşük oranda gözlenmiştir (Fan & Li, 2015). Heydati ve diğerleri (2011), BKİ'leri arasında önemli fark olmamasına rağmen tiroid kanserli bireylerde sağlıklı bireylere göre serum leptin düzeylerinin önemli derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (Heydati, Yaghmaei, Pooyamanesh, Yeganeh, & Hoghooghi Rad, 2011).

Başka bir çalışmada, PTK'lı hastaların %80'inde Ob-R'nin aşırı ekspresyon edildiği ve bu durumun hastaliksız sağ kalımın kötüleşmesiyle önemli düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca Ob-R'nin aşırı ekspresyonu XIAP (X'e bağlı apoptozis inhibitörü protein) ve Bcl-XL'nin aşırı ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur. XIAP antiapoptotik fonksiyonlarda kritik

bir rol oynamaktadır ve AKT'nin fizyolojik substratıdır. Leptinin PI3K/AKT sinyal yolağının aktivasyonu hücre çoğalmasını uyardığı ve apoptozisi önlediği gösterilmiştir (S. Uddin vd., 2010; S. Uddin vd., 2011). Akıncı ve diğerlerinin (2009) çalışmasında ise PTK'lı hastalarda serum leptin düzeyi BKİ'den bağımsız olarak sağlıklı bireylerden önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Total tiroidektomi sonrası leptin düzeyinin sağlıklı bireylere göre hala önemli düzeyde yüksek olmasına karşın ameliyat öncesine göre yaklaşık %40 oranında azaldığı rapor edilmiştir (Akıncı vd., 2009).

Leptin ve Over Kanseri

Over kanseri, kadınlarda jinekolojik kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden birisidir. Meme kanserinin onda biri oranında görülmesine rağmen, üç kat daha fazla öldürücüdür. Over kanserinde bu yüksek mortalitenin nedeni, hastalığı erken evrede saptayacak izlem stratejilerinin bulunmamasıdır (Visintin vd., 2008).

Obezite, over kanseri için de ciddi bir risk oluşturmaktadır. Yapılan meta-analizlerde, BKİ artışının over kanseri gelişme riskini önemli düzeyde arttırdığı ve bu hastalarda obeziteye komorbid diyabet, hipertansiyon gibi hastalıkların görülmesi nedeniyle daha kötü bir sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bae vd., 2014; Franco, 2012). Uddin ve diğerlerinin (2009), epitelyal over kanserli kadınlarda leptin/Ob-R ekspresyonunun PI3K/AKT sinyal yolları, anti-apoptotik proteinler XIAP ve Bcl-XL ile doğrudan ilişkili olduğunu saptamışlardır. Leptinin bu yolları aktive ederek hücre çoğalmasını ve apoptozun baskılanmasını sağladığı bildirilmiştir. Üstelik leptin/Ob-R ekspresyonu yüksek olan bireylerin sağ kalım süresinin düşük olanlara göre önemli düzeyde daha kısa olduğu belirlenmiştir (Uddin vd., 2009).

İnsan epitelyal over kanserli hücre kültüründe farklı dozlarda leptin uygulanması sonucunda leptinin doza bağımlı olarak kanser hücre çoğalmasını arttırdığı ve bu etkiyi hücre çoğalmasının inhibisyonundan sorumlu genleri baskılayarak sağladığı gözlenmiştir. Ayrıca leptinin intrinsik ve ekstrinsik apoptotik yolları düzenleyen genleri de baskıladığı belirlenmiştir (Ptak, Kolaczowska, & Gregoraszcuk, 2012). Ratlarda yapılan bir çalışmada ise, yüksek yağ içeren bir diyetle beslenen over kanserli ratlarda düşük enerjili diyetle beslenenlere göre leptin, insülin, VEGF, IGF-1 ve IL-6 düzeylerinin daha yüksek düzeylerde olduğu ve yüksek yağlı diyetle beslenen ratların en yüksek tümör puanıyla en geniş tümör oluşumuna sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu ratların tümörlerinde düşük enerjili diyetle beslenen ratların aksine AMPK ve SIRT1 aktivasyonunda azalma gözlenirken AKT ve mTOR aktivitesinde artış saptanmıştır (Al-Wahab vd., 2014).

Leptin ve Hepatosellüler Karsinoma

Hepatosellüler karsinoma, dünyada en sık görülen malign tümör tiplerinden biridir ve oldukça agresif bir kanser türüdür. Belirtiler ortaya çıktıktan sonra çok yüksek bir mortalite oranına sahiptir (Andrighetto & Poziomyck, 2016). Anormal leptin seviyeleri ve leptin sinyallerinin regülasyonunun bozulmasının obeziteyle ilişkili karaciğer kanserinin malign karakterde gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir (M. Shen & Shi, 2016).

Zhou (2008), insan hepatosellüler karsinoma hücre hattı HepG2'de leptin mRNA'sının ve leptin reseptörlerinin

ekspresye edildiğini ve HepG2'ye üç farklı dozda leptin uyguladığında, uygulanan doz ve inkübasyon süresi arttıkça HepG2 hücre çoğalmasının arttığını bulmuşlardır. Leptinin DNA sentezini ve mitojenik aktiviteyi artırarak bu etkiyi gösterdiği bildirilmiştir (Zhou, 2008). Başka bir çalışmada ise, az diferansiye hepatosellüler karsinomada vaskülarizasyonun orta ve iyi diferansiye tümörlere göre önemli düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca tümör hücrelerinde leptin/Ob-R ekspresyonunun malignitenin derecesiyle paralel olarak arttığı ve anjiyogenezin derecesiyle de yüksek oranda ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre leptinin neovaskülarizasyonu uyurarak hepatosellüler karsinoma gelişimine katkı sağladığı ileri sürülmüştür (Ribatti vd., 2008).

Miyahara ve diğerleri (2011) ise, hepatosellüler karsinomalı hastalarda leptin düzeylerinin yüksek olduğunu ve hepatosellüler kanserde etkili bir ilaç olan sorafenib tedavisiyle leptin düzeylerinin çok az miktarda azaldığını bulmuşlardır. Leptin düzeyleri yüksek olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresinin önemli düzeyde kısa olduğu da bildirilmiştir (Miyahara vd., 2011). Benzer şekilde başka bir çalışmada, I/II. evre hepatosellüler karsinomalı hastalarda leptin düzeylerinin yüksek olduğu ve hastalarda sağkalım süresinin önemli düzeyde daha kısa olduğu saptanmıştır (Watanabe vd., 2011).

Segg ve diğerleri de (2015), leptin düzeyleri yüksek olan hepatosellüler kanserli hastaların sağkalım süresinin önemli düzeyde kısa olduğunu ve yüksek leptin düzeylerinin karaciğer fibrozunun ilerlemiş seviyeleriyle önemli ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir (Siegel vd., 2015). Leptinin güçlü bir prokollajen olan TGF- β sentezini ve salınımı uyurarak karaciğer fibrozunu arttırdığı ve ayrıca doğrudan fibrogeze neden olan aktive olmuş hepatik stellate hücrelerinde JAK/STAT yolağı aracılığıyla metalloproteinaz 1'in doku inhibitörünün üretimini uyardığı bildirilmiştir (Duan, Tang, Li, & Yu, 2013). Leptinin ayrıca siklin D1, Bcl-2 ilişkili X protein (Bax) ve apoptotik gen aktivitesini değiştirerek hepatosellüler kanser hücrelerinin çoğalmasına neden olduğu rapor edilmiştir (Cheung & Cheng, 2016).

Leptin ve Prostat Kanseri

Prostat kanseri, en yaygın olarak görülen ürolojik malignitedir ve erkekler arasında kanser nedenli mortalitede ikinci sırada yer almaktadır. Obezitenin prostat kanseri gelişiminde önemli rol oynadığı ve ayrıca prostat kanserinin agresifliğini arttırdığı bildirilmektedir (Allott, Masko, & Freedland, 2013; Mistry, Digby, Desai, & Randeve, 2007). Obezitenin neden olduğu dolaşımdaki leptin düzeylerindeki artışın ve leptin reseptöründeki mutasyonların prostat kanseri gelişimiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (Alshaker vd., 2015).

Di Sebastiano ve diğerleri (2017), Gleason sınıflamasına göre en yüksek puana sahip olan bireylerde leptin düzeyinin ve leptin/adiponektin oranının en fazla olduğunu ve bu parametrelerin artmış düzeylerinin prostat kanserinin agresifliğiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Di Sebastiano et al., 2017). Benzer bir çalışmada da, leptin düzeyinin yüksek olduğu prostat kanserli bireylerde, düşük düzey olanlara göre BKİ ve bel/kalça oranının daha fazla olduğu belirlenmiştir (Tewari vd., 2013).

Habib ve diğerleri (2015), malign ve benign prostat hücre hatlarına sadece östrojen uygulanmasına karşı, östrojen+leptin uygulanan malign grupta hücre çoğalmasının %22.2, benign grupta ise %50.9 daha fazla

olduğu gözlenmiştir. Malign hücre hattında östrojen+leptin uygulanan grupta diğer gruba göre anti-kanserojen ve anti-inflamatuvar özellikleri olan östrojen reseptör- β (ER- β) ekspresyonunun %62.5 oranında azaldığı, tersi etkilere sahip ER- α ekspresyonunun %72.2 arttığı bildirilmiştir. Leptinin hücre çoğaltıcı etkisini kısmen östrojen metabolizması aracılığıyla yaptığı belirtilmiştir (Habib vd., 2015).

Leptinin aynı zamanda, prostat kanseri hücre kültüründe karsinogenezde önemli rol oynadığı bilinen HIF-1'in artışı uyardığı ve hipoksik koşullarda prostat kanser hücrelerinin yayılmasını ve adhezyonunu uyardığı saptanmıştır (Calgani vd., 2016).

Osorio ve diğerleri (2014), prostat kanserli hastalarda serum leptin düzeylerinin artmış olduğunu ve bu artmış düzeylerin tümör büyüklüğü, histolojik sınıflama, metastaz, hastalığın ilerlemesi ve mortalitede artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca serum leptin düzeyleri ile prostatik spesifik antijen arasında güçlü bir korelasyon olduğunu, leptin ekspresyonunun hiperplazik dokulara göre tümörlerle ve lokalize tümörlere göre metazatik tümörlerle daha güçlü ilişki gösterdiği bulunmuştur (Osório, Souza, Gallo, Costa, & Sampaio, 2014).

Hücre çoğalması üzerine leptinin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, verilen leptinin dozu arttıkça iki farklı prostat kanseri hücre hattında hücre sayısının %173 ile %189 aralığında arttığı; aynı süreçte bu hücre hatlarında apoptotik hücre sayısında %59.5 ile %65.4 aralığında azalma olduğu gösterilmiştir. Leptinin bu etkiyi MAPK ve PI3K yolları aracılığıyla yaptığı belirtilmiştir (Hoda & Popken, 2008). Noda ve diğerleri (2014), ise prostat kanseri hücre hatlarında uzun dönem yüksek dozda leptine maruz kalındığında hücre çoğalması, migrasyon, yayılma ve kanser hücresi agresifliğinin arttığını bulmuşlardır. Prostat kanser hücrelerinde leptin nedenli ObR ekspresyonu ve AKT fosforilasyonunun karsinogenezde neden olduğu; ancak leptinin bu sürece asıl etkisini apoptoz, hücre büyümesi ve hücre çoğalmasının kontrolünde etkili olan forkhead box 1 (FOXO1) proteinini inaktive ederek yaptığını bildirmişlerdir (Noda vd., 2015).

Sonuç ve Öneriler

Obezitenin neden olduğu adipoz doku disfonksiyonu çeşitli adipokinlerin üretimini etkileyerek karsinogenezde önemli rol oynamaktadır. Bu adipokinlerden leptinin yürütülen epidemiyolojik, patofizyolojik ve mekanistik çalışmalarda kanserin ilerlemesi ve tekrarlamasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Leptinin hem normal hücrelerde, hem de tümör hücrelerinde agresif bir kanser fenotipi oluşturabileceğini düşündüren büyüme, migrasyon ve yayılmayı uyardığı ayrıca anjiyogenez arttırdığı saptanmıştır. Leptinin kanserin farklı tipleri için çeşitli mekanizmalarla etki ettiği gösterilmekle beraber bu mekanizmaların kanser riskinin artmasında sinerjistik etki gösterdiği düşünülmektedir. Obezite nedenli kanserlerde adipokinle ilgili altta yatan mekanizmaların anlaşılması risklerin azaltılması ve tekrarlanmasının önlenmesi için büyük önem taşımaktadır. Obezite ve kanser arasındaki bağlantının anlaşılması terapötik hedefler sağlasa da, obezite ile ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesinde en önemli rolü sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının kazandırılmasının oynadığı unutulmamalıdır. Karsinogenezdeki leptinin rolü hakkındaki bilgilerimiz arttıkça antikanser terapisi olarak leptin sinyallerini modüle eden ajanların geliştirilmesi beklenebilir.

Alana Katkı

Obez bireylerde kanser gelişiminde önemli rol oynadığı belirtilen leptinin bu metabolik süreçlerdeki rolünün anlaşılmasına yardımcı olmaktadır.

“Obeziteyle ilişkili kanserlerin önlenmesi için bireyler için sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının kazandırılması büyük önem taşımaktadır”

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Akinci, M., Kosova, F., Çetin, B., Aslan, S., Arı, Z., & Çetin, A. (2009). Leptin levels in thyroid cancer. *Asian J Surg*, 32(4), 216-223.
- Al-Wahab, Z., Tebbe, C., Chhina, J., Dar, S. A., Morris, R. T., Ali-Fehmi, R., Rattan, R. (2014). Dietary energy balance modulates ovarian cancer progression and metastasis. *Oncotarget*, 5(15), 6063-6075.
- Allott, E. H., Masko, E. M., & Freedland, S. J. (2013). Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence. *European Urology*, 63(5), 800-809.
- Alshaker, H., Sacco, K., Alfraidi, A., Muhammad, A., Winkler, M., & Pchejtski, D. (2015). Leptin signalling, obesity and prostate cancer: molecular and clinical perspective on the old dilemma. *Oncotarget*, 6(34), 35556-35563.
- Amitani, M., Asakawa, A., Amitani, H., & Inui, A. (2013). The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 51.
- Andrighetto, L. V., & Poziomyck, A. K. (2016). Serum Leptin Levels and Hepatocellular Carcinoma: Review Article. ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 29(4), 276-278.
- Aragones, G., Ardid-Ruiz, A., Ibars, M., Suarez, M., & Blade, C. (2016). Modulation of leptin resistance by food compounds. *Mol Nutr Food Res*, 60(8), 1789-1803.
- Auwerx, J., & Staels, B. Leptin. *The Lancet*, 351(9104), 737-742.
- Bae, H. S., Hong, J. H., Ki, K.-D., Song, J. Y., Shin, J. W., Lee, J. M., Kim, Y. M. (2014). The Effect of Body Mass Index on Survival in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of Korean Medical Science*, 29(6), 793.
- Befort, C. A., Klemp, J. R., Austin, H. L., Perri, M. G., Schmitz, K. H., Sullivan, D. K., & Fabian, C. J. (2011). Outcomes of a weight loss intervention among rural breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 132(2), 631-639.
- Blüher, S., & Mantzoros, C. S. (2009). Leptin in humans: lessons from translational research. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(3), 991-997.
- Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J., & Foster, M. (2015). Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 21(1), 57-74.
- Bruno, A., Siena, L., Gerbino, S., Ferraro, M., Chanez, P., Giammanco, M., Pace, E. (2011). Apigenin affects leptin/leptin receptor pathway and induces cell apoptosis in lung adenocarcinoma cell line. *European Journal of Cancer*, 47(13), 2042-2051.
- Calgani, A., Delle Monache, S., Cesare, P., Vicentini, C., Bologna, M., & Angelucci, A. (2016). Leptin contributes to long-term stabilization of HIF-1α in cancer cells subjected to oxygen limiting conditions. *Cancer Letters*, 376(1), 1-9.
- Carter, S., Caron, A., Richard, D., & Picard, F. (2013). Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 829-844.
- Catalano, S., Mauro, L., Marsico, S., Giordano, C., Rizza, P., Rago, V., Andó, S. (2004). Leptin Induces, via ERK1/ERK2 Signal, Functional Activation of Estrogen Receptor α in MCF-7 Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 279(19), 19908-19915.
- Cheng, S.-P., Chi, C.-W., Tzen, C.-Y., Yang, T.-L., Lee, J.-J., Liu, T.-P., & Liu, C.-L. (2010). Clinicopathologic significance of leptin and leptin receptor expressions in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*, 147(6), 847-853.
- Cheung, O. K. W., & Cheng, A. S. L. (2016). Gender Differences in Adipocyte Metabolism and Liver Cancer Progression. *Frontiers in Genetics*, 20, 7,168.
- Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*, 9(2), 191-200.
- Dalamaga, M. (2013). Obesity, insulin resistance, adipocytokines and breast cancer: New biomarkers and attractive therapeutic targets. *World Journal of Experimental Medicine*, 3(3), 0.
- Dardeno, T. A., Chou, S. H., Moon, H.-S., Chamberland, J. P., Fiorenza, C. G., & Mantzoros, C. S. (2010). Leptin in Human Physiology and Therapeutics. *Frontiers in neuroendocrinology*, 31(3), 377-393.
- De Pergola, G., & Silvestris, F. (2013). Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *Journal of Obesity*, 2013, 1-11.
- Del Socorro Romero-Figueroa, M., Garduño-García, J. d. J., Duarte-Mote, J., Matute-González, G., Gómez-Villanueva, A., & De la Cruz-Vargas, J. (2013). Insulin and Leptin Levels in Obese Patients With and Without Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 13(6), 482-485.
- Di Sebastiano, K. M., Pinthus, J. H., Duivenvoorden, W. C., Patterson, L., Dubin, J. A., & Mourtzakis, M. (2017). Elevated C-Peptides, Abdominal Obesity, and Abnormal Adipokine Profile are Associated With Higher Gleason Scores in Prostate Cancer. *Prostate*, 77(2), 211-221.
- Duan, X. F., Tang, P., Li, Q., & Yu, Z. T. (2013). Obesity, adipokines and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 133(8), 1776-1783.
- Dutta, D., Ghosh, S., Pandit, K., Mukhopadhyay, P., & Chowdhury, S. (2012). Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation. *Indian J Endocrinol Metab*, 16(Suppl 3), 596-600.
- Endo, H., Hosono, K., Uchiyama, T., Sakai, E., Sugiyama, M., Takahashi, H., Nakajima, A. (2011). Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut*, 60(10), 1363-1371.
- Erkasap, N., Ozkurt, M., Erkasap, S., Yasar, F., Uzuner, K., Ihtiyar, E., Bolluk, O. (2013). Leptin receptor (Ob-R) mRNA expression and serum leptin concentration in patients with colorectal and metastatic colorectal cancer. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 46(3), 306-310.
- Fan, Y.-L., & Li, X.-Q. (2015). Expression of leptin and its receptor in thyroid carcinoma: distinctive prognostic significance in different subtypes. *Clinical Endocrinology*, 83(2), 261-267.
- Farr, O. M., Gavrieli, A., & Mantzoros, C. S. (2015). Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 22(5), 353-359.
- Franco, E. L. (2012). Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med*, 9(4), e1001200.
- Garofalo, C., & Surmacz, E. (2006). Leptin and cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 207(1), 12-22.
- Gautron, L., & Elmquist, J. K. (2011). Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2087-2093.
- Gonzalez-Perez, R., Lanier, V., & Newman, G. (2013). Leptin's Pro-Angiogenic Signature in Breast Cancer. *Cancers*, 5(3), 1140-1162.
- Gross, A. L., Newschaffer, C. J., Hoffman-Bolton, J., Rifai, N., & Viswanathan, K. (2013). Adipocytokines, Inflammation, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women: A Prospective Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 22(7), 1319-1324.
- Gucalp, A., Iyengar, N. M., Hudis, C. A., & Dannenberg, A. J. (2016). Targeting obesity-related adipose tissue dysfunction to prevent cancer development and progression. *Seminars in Oncology*, 43(1), 154-160.
- Habib, C. N., Al-Abd, A. M., Tolba, M. F., Khalifa, A. E., Khedr, A., Mosli, H. A., & Abdel-Naim, A. B. (2015). Leptin influences estrogen metabolism and accelerates prostate cell proliferation. *Life Sciences*, 121, 10-15.
- Hedayati, M., Yaghmaei, P., Pooyamanesh, Z., Zarif Yeganeh, M., & Hoghooghi Rad, L. (2011). Leptin: A Correlated Peptide to Papillary Thyroid Carcinoma? *Journal of Thyroid Research*, 2011, 1-5.
- Hoda, M. R., & Popken, G. (2008). Mitogenic and anti-apoptotic actions of adipocyte-derived hormone leptin in prostate cancer cells. *BJU International*, 102(3), 383-388.
- Hou, N., & Luo, J.-D. (2011). Leptin and cardiovascular diseases. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 38(12), 905-913.
- Hursting, S. D., DiGiovanni, J., Dannenberg, A. J., Azrad, M., LeRoith, D., Demark-Wahnefried, W., Berger, N. A. (2012). Obesity, Energy Balance, and Cancer: New Opportunities for Prevention. *Cancer Prevention Research*, 5(11), 1260-1272.

- Ishikawa, M., Kitayama, J., & Nagawa, H. (2004). Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res*, 10(13), 4325-4331.
- Janeckova, R. (2001). The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res*, 50(5), 443-459.
- Jarde, T., Caldefie-Chezet, F., Goncalves-Mendes, N., Mishellany, F., Buechler, C., Penault-Llorca, F., & Vasson, M. P. (2009). Involvement of adiponectin and leptin in breast cancer: clinical and in vitro studies. *Endocr Relat Cancer*, 16(4), 1197-1210.
- Kaidar-Person, O., Bar-Sela, G., & Person, B. (2011). The Two Major Epidemics of the Twenty-First Century: Obesity and Cancer. *Obesity Surgery*, 21(11), 1792-1797.
- Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S., & Mantzoros, C. S. (2010). Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. *Annals of Internal Medicine*, 152(2), 93-100.
- Khan, S., Shukla, S., Sinha, S., & Meeran, S. M. (2013). Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: Therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 24(6), 503-513.
- Kitahara, C. M., Platz, E. A., Freeman, L. E., Hsing, A. W., Linet, M. S., Park, Y., Berrington de Gonzalez, A. (2011). Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20(3), 464-472.
- Klok, M. D., Jakobsdottir, S., & Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews*, 8(1), 21-34.
- Koda, M., Sulkowska, M., Kanczuga-Koda, L., Surmacz, E., & Sulkowski, S. (2007). Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *J Clin Pathol*, 60(8), 902-906.
- Kolb, R., Sutterwala, F. S., & Zhang, W. (2016). Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Current Opinion in Pharmacology*, 29, 77-89.
- Laud, K., Gourdou, I., Pessemesse, L., Peyrat, J. P., & Djiane, J. (2002). Identification of leptin receptors in human breast cancer: functional activity in the T47-D breast cancer cell line. *Mol Cell Endocrinol*, 188(1-2), 219-226.
- Lee, C. H., Woo, Y. C., Wang, Y., Yeung, C. Y., Xu, A., & Lam, K. S. L. (2015). Obesity, adipokines and cancer: an update. *Clinical Endocrinology*, 83(2), 147-156.
- Cheng, S.P., Ying, P.H., Hsu, Y.C., Chang, Y.C., Huang, S.Y., Lee, J.J., & Chi, C.W. (2011). Leptin enhances migration of human papillary thyroid cancer cells through the PI3K/AKT and MEK/ERK signaling pathways. *Oncology Reports*, 26(5), 1265-1271.
- Lennon, H., Sperrin, M., Badrick, E., & Renehan, A. G. (2016). The Obesity paradox in cancer: a Review. *Current Oncology Reports*, 18(9), 56.
- Ma, Y., Yang, Y., Wang, F., Zhang, P., Shi, C., Zou, Y., & Qin, H. (2013). Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *Plos One*, 8(1), e53916.
- Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflammation*, 2013, 139239.
- Markowska, A., Malendowicz, K., & Drews, K. (2004). The role of leptin in breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*, 25(2), 192-194.
- Milosevic, V., Vukmirovic, F., Zindovic, M., Krstic, M., Milenkovic, S., & Jancic, S. (2015). Interplay between expression of leptin receptors and mucin histochemical aberrations in colorectal adenocarcinoma. *Rom J Morphol Embryol*, 56(2 Suppl), 709-716.
- Mistry, T., Digby, J. E., Desai, K. M., & Randeve, H. S. (2007). Obesity and Prostate Cancer: A Role for Adipokines. *European Urology*, 52(1), 46-53.
- Miyahara, K., Nouse, K., Tomoda, T., Kobayashi, S., Hagihara, H., Kuwaki, K., Yamamoto, K. (2011). Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 26(11), 1604-1611.
- Narayanawami, V., & Dvoskin, L. P. (2017). Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacology & Therapeutics*, 170, 116-147.
- Niu, J., Jiang, L., Guo, W., Shao, L., Liu, Y., & Wang, L. (2013). The Association between Leptin Level and Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Plos One*, 8(6), e67349.
- Noda, T., Kikugawa, T., Tanji, N., Miura, N., Asai, S., Higashiyama, S., & Yokoyama, M. (2015). Long-term exposure to leptin enhances the growth of prostate cancer cells. *International Journal of Oncology*, 46(4), 1535-1542.
- Osório, C. F., Souza, D. B. d., Gallo, C. B. M., Costa, W. S., & Sampaio, F. J. B. (2014). Leptin and leptin receptor expressions in prostate tumors may predict disease aggressiveness? *Acta Cirurgica Brasileira*, 29, 44-48.
- Pappa, T., & Alevizaki, M. (2014). Obesity and Thyroid Cancer: A Clinical Update. *Thyroid*, 24(2), 190-199.
- Parekh, N., Chandran, U., & Bandera, E. V. (2012). Obesity in cancer survival. *Annual review of nutrition*, 32, 10.
- Park, J., Euhus, D. M., & Scherer, P. E. (2011). Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocrine Reviews*, 32(4), 550-570.
- Pietrzyk, L., Torres, A., Maciejewski, R., & Torres, K. (2015). Obesity and obese-related chronic low-grade inflammation in promotion of colorectal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(10), 4161-4168.
- Ptak, A., Kolaczowska, E., & Gregoraszcuk, E. L. (2012). Leptin stimulation of cell cycle and inhibition of apoptosis gene and protein expression in OVCAR-3 ovarian cancer cells. *Endocrine*, 43(2), 394-403.
- Quarta, C., Sanchez-Garrido, M. A., Tschop, M. H., & Clemmensen, C. (2016). Renaissance of leptin for obesity therapy. *Diabetologia*, 59(5), 920-927.
- Rajasingh, J., & Bright, J. J. (2006). 15-Deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 regulates leukemia inhibitory factor signaling through JAK-STAT pathway in mouse embryonic stem cells. *Exp Cell Res*, 312(13), 2538-2546.
- Ray, A. (2012). Adipokine leptin in obesity-related pathology of breast cancer. *Journal of Biosciences*, 37(2), 289-294.
- Ribatti, D., Belloni, A. S., Nico, B., Di Comite, M., Crivellato, E., & Vacca, A. (2008). Leptin-leptin receptor are involved in angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. *Peptides*, 29(9), 1596-1602.
- Ribeiro, R., Araújo, A. P., Coelho, A., Catarino, R., Pinto, D., Araújo, A., Medeiros, R. (2006). A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene increases susceptibility for non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer*, 42(8), 1188-1193.
- Riondino, S. (2014). Obesity and colorectal cancer: Role of adipokines in tumor initiation and progression. *World Journal of Gastroenterology*, 20(18), 5177.
- Santini, F., Marzullo, P., Rotondi, M., Ceccarini, G., Pagano, L., Ippolito, S., Biondi, B. (2014). Mechanisms in endocrinology: The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *European Journal of Endocrinology*, 171(4), 137-152.
- Saxena, N. K., & Sharma, D. (2013). Multifaceted Leptin Network: The Molecular Connection Between Obesity and Breast Cancer. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 18(3-4), 309-320.
- Sedlacek, S. M., Playdon, M. C., Wolfe, P., McGinley, J. N., Wisthoff, M. R., Daeninck, E. A., Thompson, H. J. (2011). Effect of a low fat versus a low carbohydrate weight loss dietary intervention on biomarkers of long term survival in breast cancer patients ('CHOICE'): study protocol. *BMC Cancer*, 11(1).
- Shen, M., & Shi, H. (2016). Estradiol and Estrogen Receptor Agonists Oppose Oncogenic Actions of Leptin in HepG2 Cells. *Plos One*, 11(3), e0151455.
- Shen, Y., Wang, Q., Zhao, Q., & Zhou, J. (2009). Leptin promotes the immune escape of lung cancer by inducing proinflammatory cytokines and resistance to apoptosis. *Mol Med Rep*, 2(2), 295-299.
- Siegel, A. B., Goyal, A., Salomao, M., Wang, S., Lee, V., Hsu, C., Karagozian, R. (2015). Serum Adiponectin Is Associated with Worsened Overall Survival in a Prospective Cohort of Hepatocellular Carcinoma Patients. *Oncology*, 88(1), 57-68.
- Sobrinho Crespo, C., Perianes Cachero, A., Puebla Jiménez, L., Barrios, V., & Arilla Ferreira, E. (2014). Peptides and Food Intake. *Frontiers in Endocrinology*, 5, 58.
- Somasundar, P., McFadden, D. W., Hileman, S. M., & Vona-Davis, L. (2004). Leptin is a growth factor in cancer. *Journal of Surgical Research*, 116(2), 337-349.
- Song, C.-H., Liao, J., Deng, Z.-H., Zhang, J.-Y., Xue, H., Li, Y.-M., Yan, G.-T. (2014). Is leptin a predictive factor in patients with lung cancer? *Clinical Biochemistry*, 47(3), 230-232.
- Stattin, P., Lukanova, A., Biessy, C., Söderberg, S., Palmqvist, R., Kaaks, R., Jellum, E. (2004). Obesity and colon cancer: Does leptin provide a link? *International Journal of Cancer*, 109(1), 149-152.
- Surmacz, E. (2013). Leptin and Adiponectin: Emerging Therapeutic Targets in Breast Cancer. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 18(3-4), 321-332.
- Swisher, A. K., Abraham, J., Bonner, D., Gilleland, D., Hobbs, G., Kurian, S., Vona-Davis, L. (2015). Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile. *Supportive Care in Cancer*, 23(10), 2995-3003.

- Tahergorabi, Z., Khazaei, M., Moodi, M., & Chamani, E. (2016). From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell Biochemistry and Function*, 34(8), 533-545.
- Terzidis, A., Sergentanis, T. N., Antonopoulos, G., Syrigos, C., Efremidis, A., Polyzos, A., Petridou, E. T. (2008). Elevated Serum Leptin Levels: A Risk Factor for Non-Small-Cell Lung Cancer? *Oncology*, 76(1), 19-25.
- Tewari, R., Rajender, S., Natu, S. M., Goel, A., Dalela, D., Goel, M. M., & Tondon, P. (2013). Significance of obesity markers and adipocytokines in high grade and high stage prostate cancer in North Indian men - a cross-sectional study. *Cytokine*, 63(2), 130-134.
- Tong, X., Ma, Y., Zhou, Q., He, J., Peng, B., Liu, S., Fan, H. (2017). Serum and tissue leptin in lung cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*, 8(2), 19699-19711.
- Tutino, V., Notarnicola, M., Guerra, V., Lorusso, D., & Caruso, M. G. (2011). Increased soluble leptin receptor levels are associated with advanced tumor stage in colorectal cancer patients. *Anticancer Res*, 31(10), 3381-3383.
- Uddin, S., Bavi, P., Siraj, A. K., Ahmed, M., Al-Rasheed, M., Hussain, A. R., Al-Kuraya, K. S. (2010). Leptin-R and its association with PI3K/AKT signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*, 17(1), 191-202.
- Uddin, S., Bu, R., Ahmed, M., Abubaker, J., Al-Dayel, F., Bavi, P., & Al-Kuraya, K. S. (2009). Overexpression of leptin receptor predicts an unfavorable outcome in Middle Eastern ovarian cancer. *Molecular Cancer*, 8(1), 74.
- Uddin, S., Hussain, A. R., Siraj, A. K., Khan, O. S., Bavi, P. P., & Al-Kuraya, K. S. (2011). Role of leptin and its receptors in the pathogenesis of thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 4(7), 637-643.
- Unsal, M., Kara, N., Karakus, N., Tural, S., & Elbistan, M. (2014). Effects of leptin and leptin receptor gene polymorphisms on lung cancer. *Tumor Biology*, 35(10), 10231-10236.
- Van Kruijsdijk, R. C., Van der Wall, E., & Visseren, F. L. (2009). Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(10), 2569-2578.
- Visintin, I., Feng, Z., Longton, G., Ward, D. C., Alvero, A. B., Lai, Y., Mor, G. (2008). Diagnostic Markers for Early Detection of Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, 14(4), 1065-1072.
- Vucenik, I., & Stains, J. P. (2012). Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1271(1), 37-43.
- Wang, D., Chen, J., Chen, H., Duan, Z., Xu, Q., Wei, M., Zhong, M. (2012). Leptin regulates proliferation and apoptosis of colorectal carcinoma through PI3K/Akt/mTOR signalling pathway. *J Biosci*, 37(1), 91-101.
- Watanabe, N., Takai, K., Imai, K., Shimizu, M., Naiki, T., Nagaki, M., & Moriwaki, H. (2011). Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment. *J Clin Biochem Nutr*, 49(3), 153-158.
- Yoon, K. W., Park, S. Y., Kim, J. Y., Lee, S. M., Park, C. H., Cho, S. B., Rew, J. S. (2014). Leptin-induced adhesion and invasion in colorectal cancer cell lines. *Oncol Rep*, 31(6), 2493-2498.
- Yu, J. H., & Kim, M.-S. (2012). Molecular Mechanisms of Appetite Regulation. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36(6), 391-398.
- Zhang, G. A., Hou, S., Han, S., Zhou, J., Wang, X., & Cui, W. (2013). Clinicopathological implications of leptin and leptin receptor expression in papillary thyroid cancer. *Oncol Lett*, 5(3), 797-800.
- Zheng, X.-J., Yang, Z.-X., Dong, Y.-J., Zhang, G.-Y., Sun, M.-F., An, X.-K., Zhang, S.-L. (2016). Downregulation of leptin inhibits growth and induces apoptosis of lung cancer cells via the Notch and JAK/STAT3 signaling pathways. *Biology Open*, 5(6), 794-800.
- Zhou, J. (2008). Primary study of leptin and human hepatocellular carcinoma in vitro. *World Journal of Gastroenterology*, 14(18), 2900.
- Zupancic, M. L., & Mahajan, A. (2011). Leptin as a Neuroactive Agent. *Psychosomatic Medicine*, 73(5), 407-414.