

[Multifaceted biological roles of adiponectin]

C. Cuerq, G. Morineau, D. Dufour-Rainfray, C. Vatie, S. Fellahi, C. Vigouroux, A. Genoux, J. M. Lacorte, R. Charchour, B. Fève, et al.

► **To cite this version:**

C. Cuerq, G. Morineau, D. Dufour-Rainfray, C. Vatie, S. Fellahi, et al.. [Multifaceted biological roles of adiponectin]. *Annales de Biologie Clinique*, John Libbey Eurotext, 2020, 78 (3), pp.243-252. 10.1684/abc.2020.1562 . inserm-03226393

HAL Id: inserm-03226393

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-03226393>

Submitted on 14 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Rôles biologiques à multiples facettes de l'adiponectine

Multifaceted biological roles of adiponectin

Charlotte Cuerq^{1,2,a}
Gilles Morineau^{3,a}
Diane Dufour-Rainfray^{4,5,6,a}
Camille Vatie^{7,8,a}
Soraya Fellahi^{7,9}
Corinne Vigouroux^{7,8,10}
Annelise Genoux¹¹
Jean-Marc Lacorte^{12,13}
Rim Charchour¹⁴
Bruno Fève^{7,8}
Jacqueline Capeau⁷
Christine Collet^{4,a}
Jean-Philippe Bastard^{7,9,14,a}
Pour le groupe de travail
RIHN Adipokines^b

¹ Hospices civils de Lyon,
Centre hospitalier Lyon Sud,
Laboratoire de biochimie et biologie
moléculaire, Lyon, France

² Unité médicale de nutrition
endocrinologie métabolisme,
Pierre Bénite, France.
Inserm U1060-CarMeN, France

³ Hôpital Lariboisière, AP-HP,
Service de biochimie et biologie
moléculaire, Paris, France

⁴ Service de médecine nucléaire in vitro,
CHU Tours, Tours, France

⁵ Inserm, UMR 1253, iBrain,
Université de Tours, Tours, France

⁶ Groupe de biologie spécialisée,
Société française de médecine
nucléaire, SFMN, Paris, France

⁷ Sorbonne Université, Inserm UMR_S
938, Centre de recherche Saint-Antoine,
Institut hospitalo-universitaire
de cardio-métabolisme et nutrition
(ICAN), Paris, France

Résumé. L'adiponectine est une adipokine majeure de l'homéostasie énergétique qui présente des propriétés insulino-sensibilisatrices. Elle est diminuée dans les états de résistance à l'insuline et est associée négativement à plusieurs situations physiopathologiques dont l'obésité abdominale, le syndrome métabolique, la stéatose et la stéato-hépatite non alcoolique, le diabète de type 2, certains cancers et des maladies cognitives. Ces aspects sont discutés dans cette revue.

Mots clés : *adiponectine, insulino-résistance, cancer, inflammation, démence, maladie intestinale*

Abstract. Adiponectin is a major adipokine involved in energy homeostasis that exerts insulin-sensitizing properties. The level of adiponectin is reduced in situations of insulin resistance and is negatively associated with several pathological situations including abdominal obesity, metabolic syndrome, steatosis and non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes, some cancers and cognitive diseases. These aspects are discussed in this review.

Key words: *leptin, insulin resistance, cancer, inflammation, dementia, bowel disease*

Correspondance : J.-P. Bastard
<jean-philippe.bastard@aphp.fr>

⁸ Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Centre national de référence des pathologies rares de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-sensibilité (PRISIS), Service d'endocrinologie, diabétologie et endocrinologie de la reproduction, Paris, France

⁹ Hôpital Tenon, AP-HP, Service de biochimie et hormonologie, UF Bio-marqueurs inflammatoires et métaboliques, Paris, France

¹⁰ Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Laboratoire commun de biologie et génétique moléculaires, Paris, France

¹¹ Laboratoire de biochimie, Institut fédératif de biologie, Hôpital Purpan, CHU de Toulouse, Toulouse, France

¹² Hôpital Pitié Salpêtrière-Charles Foix, AP-HP, Service de biochimie endocrinienne et oncologique, Paris, France

¹³ Sorbonne Université, Inserm, UMR_S 1166, Research Institute of Cardiovascular Disease, Metabolism and Nutrition, Paris, France

¹⁴ Hôpitaux universitaires Henri Mondor, AP-HP, Département de biochimie-pharmacologie-biologie moléculaire-génétique médicale, Créteil, France

^a Contribution à part égale à la rédaction de cet article

^b **Membres du groupe de travail RIHN Adipokines** : Jean-Philippe Bastard, Jacqueline Capeau, Rim Charchour, Christine Collet, Charlotte Cuerq, Diane Dufour-Rainfray, Soraya Fellahi, Annelise Genoux, Jean Guibourdenche, Isabelle Jéru, Jean-Marc Lacorte, Gilles Morineau, Camille Vatie, Corinne Vigouroux.

Article reçu le 03 mai 2020, accepté le 05 mai 2020

L'adiponectine a été mise en évidence entre 1995 et 1996 par plusieurs groupes de recherche et décrite sous différents noms (ACRP30 et adipoQ) chez la souris [1, 2] et chez l'homme (GBP28 et ApM1) [3, 4]. Elle a une similitude de structure avec le facteur de complément C1q, le TNF (*tumor necrosis factor*) - α et les collagènes VIII et X. L'adiponectine représente 0,01 % des protéines plasmatiques circulantes et ses concentrations sont de l'ordre de 4 à 20 mg/L dans des conditions physiologiques [5], mais peuvent varier en fonction des techniques d'analyse utilisées. Il existe un sex-ratio pour l'adiponectinémie avec des concentrations circulantes plus élevées chez la femme que chez l'homme à âge et indice de masse corporelle (IMC) égaux. Ceci pourrait s'expliquer en partie par les

différences d'imprégnation hormonale puisque la testostérone est capable d'inhiber la synthèse et la sécrétion d'adiponectine [6]. Le gène de l'adiponectine s'étend sur 16 kb et est composé de 3 exons et 2 introns, mais seuls deux exons sont traduits en une protéine de 244 acides aminés chez l'homme. Le monomère d'adiponectine est composé de 4 domaines dont une séquence signal dans le domaine amino-terminal, une région variable, un domaine collagène et un domaine globulaire carboxy-terminal. Sa masse est de 28 kDa chez l'homme. La majeure partie de l'activité biologique de l'adiponectine est imputable au domaine C-terminal. Une fois secrété, le monomère d'adiponectine subit des modifications post-traductionnelles (hydroxylations, glycosylations) sur des résidus proline et lysine spécifiques qui sont importantes dans la formation d'oligomères d'adiponectine, et fondamentales pour l'inhibition de la gluconéogenèse hépatique et la liaison du ligand à ses récepteurs membranaires [6]. L'assemblage des parties globulaires (liaisons hydrophobes) permet de former des trimères alors que les interactions au niveau du domaine collagène (ponts di-sulfures) permettent la formation des hexamères et des formes de haute masse moléculaire (4-6 trimères). L'adiponectine circule sous différentes formes moléculaires : la forme trimérique ou LMW (*low molecular weight*), la forme hexamérique ou MMW (*medium molecular weight*) et la forme de haute masse moléculaire ou HMW (*high molecular weight*) qui est majoritaire (> 80 %) et serait la plus active métaboliquement bien que les fonctions des différentes formes ne soient pas clairement identifiées [6]. La clairance de l'adiponectine est hépatique et rénale avec une dominance hépatique [5]. Deux récepteurs de l'adiponectine ont été clonés, l'isoforme AdipoR1 dont l'expression est ubiquitaire mais avec une forte prédominance musculaire, et qui possède une plus forte affinité pour la forme globulaire de l'adiponectine, et l'isoforme AdipoR2 exprimée de façon prédominante dans le foie et possédant une plus grande affinité pour les formes multimériques de l'adiponectine [7, 8]. Ces récepteurs font partie du groupe de récepteurs PAQR (*progestin and adipoQ receptor*) qui sont apparentés à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G mais fonctionnellement distincts [8, 9]. Des études d'inactivation de ces récepteurs chez la souris ont montré leur importance dans la transmission du signal adiponectine [10]. On sait maintenant que les voies de signalisation de ces récepteurs sont complexes [11]. Outre ces deux isoformes, le récepteur T-cadhérine, exprimé dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, a aussi été identifié comme un récepteur potentiel de l'adiponectine [11]. L'activation des récepteurs AdipoR1 ou AdipoR2 déclenche une cascade d'événements de signalisation. La liaison de l'adiponectine à son récepteur induit son interaction avec la protéine adaptatrice APPL1 (*adaptor protein containing a pleckstrin*

homology domain, phosphotyrosine binding domain, and leucine zipper motif 1) [11]. En interagissant avec AdipoR1 ou AdipoR2 via ses domaines PTB (*phosphotyrosine binding*), APPL1 transmet les effets de l'adiponectine en activant plusieurs voies de signalisation dont les voies PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) - α , AMPK (*5' adenosine monophosphate-activated protein kinase*) et p38 MAPK (*mitogen-activated protein kinase*). AdipoR1 et AdipoR2 sont également associés à des activités de type céramidase qui sont activées lors de la liaison de l'adiponectine. Enfin, via ses interactions avec les protéines IRS (*insulin receptor substrate*) -1 et -2, APPL1 améliorerait la transduction de la signalisation de l'insuline, ce qui serait un des mécanismes par lequel l'adiponectine exercerait ses propriétés insulino-sensibilisatrices dans les tissus cibles de l'hormone [11].

L'adiponectine a plusieurs particularités physiologiques qui la distinguent des autres adipokines. Bien qu'initialement considérée comme une adipokine produite et sécrétée par les adipocytes du tissu adipeux (TA) [1, 2], il a été montré que d'autres types cellulaires comme les cardiomyocytes, les cellules musculaires striées, les ostéoblastes, les cellules du placenta, les cellules endothéliales ou encore les cellules antéhypophysaires pouvaient produire de l'adiponectine. Ses concentrations circulantes sont diminuées chez les sujets obèses insulino-résistants, chez les patients diabétiques de type 2 ou présentant un syndrome métabolique, et il existe une relation inverse entre l'adiponectinémie et l'IMC, en particulier avec l'adiposité viscérale [12, 13].

Dans la suite de cette revue nous aborderons plusieurs situations physiopathologiques et pathologiques en relation avec l'adiponectine. Néanmoins certaines situations importantes telles que : adiponectine et pathologie cardiovasculaire (sujet traité dans l'article de Genoux *et al.* de ce numéro des *Annales de Biologie Clinique*), adiponectine et pathologie pulmonaire, adiponectine et pathologie ostéo-articulaire, adiponectine et fertilité ou encore adiponectine et immunité ne seront pas abordées en détail dans le présent article. L'intérêt du dosage de l'adiponectine circulante dans le diagnostic de certains syndromes rares d'insulino-résistance majeure est discuté dans un article indépendant de Vazier *et al.* dans ce numéro des *Annales de Biologie Clinique*.

Adiponectine, sensibilité à l'insuline et insulino-résistance

Les mécanismes d'action de l'adiponectine font toujours l'objet de recherches importantes bien qu'un certain nombre de voies de signalisation activées par les récepteurs de l'adiponectine aient été mises en évidence ces dernières années [11]. Les effets biologiques de l'adiponectine

passent en partie par la stimulation de l'oxydation des acides gras au niveau des muscles squelettiques et du foie, la stimulation du transport du glucose dans le muscle et la diminution de la gluconéogenèse hépatique via l'activation de l'AMPK [14, 15]. Comme évoqué plus haut, la transduction du signal adiponectine fait intervenir la protéine adaptatrice APPL1 [11, 16]. En revanche, l'isoforme APPL2 aurait un effet négatif sur la signalisation adiponectine [17]. L'AMPK activée va moduler les concentrations cellulaires de malonyl-CoA en inhibant l'acétyl-CoA carboxylase (enzyme limitante de la transformation d'acétyl-CoA en malonyl-CoA) et en stimulant la malonyl-CoA décarboxylase (enzyme intervenant dans la dégradation du malonyl-CoA). Ceci aura pour effet une réduction de concentration du malonyl-CoA et donc une diminution de la lipogenèse *de novo*. Cette diminution est associée à une augmentation de l'entrée mitochondriale des acides gras et de leur bêta-oxydation à la suite d'une augmentation de l'activité de la carnitine-palmitoyl transférase-1 mitochondriale avec pour conséquence une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Ces effets de l'adiponectine sur l'oxydation des lipides sont renforcés par la stimulation de l'activité PPAR- α comme évoquée plus haut [18].

En accord avec ces données physiopathologiques, de nombreuses études ont montré l'existence d'une relation inverse entre les concentrations circulantes d'adiponectine et la résistance à l'insuline dans plusieurs pathologies à haut risque cardiovasculaire telles que l'obésité abdominale, le syndrome métabolique et le diabète de type 2 (DT2). Cependant, cette association entre adiponectine et sensibilité à l'insuline est apparue nettement moins évidente à la suite des travaux réalisés chez les patients présentant des syndromes rares de résistance extrême à l'insuline ou chez les patients présentant des lipodystrophies d'origine génétique [19]. Ces aspects spécifiques sont présentés dans l'article de Vazier *et al.* de ce numéro des *Annales de Biologie Clinique*.

Adiponectine et stéatose hépatique non alcoolique

Comme nous l'avons évoqué plus haut, l'adiponectinémie est diminuée chez les sujets qui présentent une insulino-résistance comme dans l'obésité surtout abdominale, le syndrome métabolique, le DT2 et la stéato-hépatite non alcoolique [20]. Dans une méta-analyse incluant 2 243 sujets dont 1 545 présentaient une stéato-hépatite non alcoolique, les auteurs ont montré que l'évolution vers la stéato-hépatite non alcoolique était associée à une réduction plus importante des concentrations circulantes

d'adiponectine [21]. Cependant, quand la maladie évolue vers la cirrhose, l'adiponectinémie augmente [22]. Les mécanismes évoqués pour expliquer cette augmentation impliqueraient une diminution de la clairance hépatique de l'adipokine ou une augmentation de sécrétion visant à contrôler la libération exagérée de cytokines pro-inflammatoires au cours de la cirrhose [23]. En accord avec ces résultats, une étude d'intervention a montré qu'un régime associé à la pratique d'un exercice physique chez des patients présentant une stéato-hépatite non-alcoolique se traduisait par une augmentation sensible des concentrations circulantes d'adiponectine associée à une réduction des transaminases sériques [24]. Néanmoins, ces résultats ne démontrent pas que l'adiponectine a un effet direct sur l'amélioration métabolique et hépatique. Des études d'intervention utilisant l'adiponectine ou des agonistes sélectifs de ces récepteurs devraient permettre de répondre à cette question dans l'avenir.

Adiponectine et inflammation

Dans un premier temps, il a été démontré que l'adiponectine avait des propriétés anti-inflammatoires capables de moduler des fonctions métaboliques. En effet, plusieurs données expérimentales sont en faveur d'un rôle régulateur sur le recrutement des macrophages au niveau du site inflammatoire. Ces effets passeraient par la régulation du stress oxydant et de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) [25]. Par ailleurs, il semble que de nombreuses propriétés anti-inflammatoires mises en évidence pour l'adiponectine passeraient par des effets anti-TNF- α (*tumor necrosis factor*) - α ce qui expliquerait en partie ses propriétés insulino-sensibilisantes. En effet, l'adiponectine est capable de diminuer la réponse inflammatoire induite par le TNF- α dans les macrophages [25]. En accord avec ces données, d'autres études menées *in vivo* indiquent que l'adiponectine s'oppose aux effets délétères de l'hyperglycémie et des cytokines pro-inflammatoires au niveau endothélial avec réduction du risque de développement de l'athérosclérose [26]. Ainsi il a été documenté la présence d'une inflammation microvasculaire chez les souris *Adipoq*^{-/-} (invalidées pour le gène codant l'adiponectine), souris qui sont plus susceptibles de développer des anomalies cardiovasculaires, comme cela a été rapporté dans de nombreuses études épidémiologiques chez les individus ayant une adiponectinémie basse [27]. De plus, un traitement avec de l'adiponectine globulaire améliore le statut micro-inflammatoire endothélial chez les souris *Adipoq*^{-/-} suggérant un rôle thérapeutique potentiel pour cette molécule [27]. En revanche, les cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL (*interleukin*)-6 diminuent l'expression de l'adiponectine dans les adipocytes humains

[28]. Ainsi, il a été montré que la neutralisation du TNF- α augmentait l'adiponectinémie des patients atteints de polyarthrite chronique évolutive [29]. Cependant, l'adiponectine pourrait également avoir des effets pro-inflammatoires. En effet, dans les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, il a été montré que les concentrations d'adipokines circulantes et en particulier celles d'adiponectine étaient plus élevées que chez les sujets témoins [30]. Dans une méta-analyse récente regroupant 813 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et 684 sujets témoins, il a été montré que les concentrations circulantes d'adiponectine étaient plus élevées chez les patients que chez les témoins [31]. Des études ont montré que l'adiponectine pourrait stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires ou de médiateurs de l'inflammation tels que l'IL-6, l'IL-8 et la prostaglandine E2 ainsi que de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et de métalloprotéinases entraînant une inflammation et une destruction des articulations [32]. Ces données non intuitives pourraient être liées à l'augmentation de la forme HMW retrouvée chez les patients par rapport aux témoins comme cela est présenté dans une revue très récente [32]. Le mécanisme d'action suggéré par les auteurs est le suivant : à l'état normal les propriétés anti-inflammatoires de la forme HMW de l'adiponectine passant par la voie AMPK pour inhiber la voie pro-inflammatoire NF- κ B (*Nuclear factor-kappa B*) prédomineraient sur l'action pro-inflammatoire de HMW stimulant directement NF- κ B de façon rapide et dose-dépendante [32]. En cas de dysfonction métabolique, avec diminution des concentrations circulantes d'adiponectine dont la forme HMW, l'activation de la voie AMPK serait insuffisante ce qui se traduirait par une activation préférentielle de la voie NF- κ B aboutissant à une inflammation de bas grade. Dans le cas des maladies inflammatoires, la sécrétion massive et continue d'adiponectine favoriserait l'activation de la voie NF- κ B de manière dose-dépendante sans possibilité de contre-régulation par l'activation de la voie AMPK dont les propriétés inhibitrices de la voie NF- κ B serait dépassées [32]. Cette théorie séduisante mérite d'être vérifiée.

Adiponectine et pathologies rénales

La présence d'une albuminurie augmentée associée à l'obésité, à l'hypertension artérielle et au diabète est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires et rénales. Des études ont montré l'implication de l'adiponectine dans la physiopathologie de l'albuminurie. En effet, il existe une relation inverse entre l'adiponectinémie et l'albuminurie dans l'obésité [33, 34]. Des données chez les souris invalidées pour le gène de l'adiponectine ont montré qu'une

albuminurie augmentée était associée à des anomalies glomérulaires caractérisées par une fusion des pieds des podocytes [35]. Les études de cultures de podocytes indiquent que l'adiponectine, *via* l'activation de l'AMPK, permettrait de réduire la perméabilité des podocytes à l'albumine et d'améliorer leur dysfonctionnement [35]. Ces effets seraient associés à une diminution de stress oxydant, mettant en jeu une réduction des quantités de NADPH oxydase Nox4 dans les podocytes sous les effets de l'adiponectine et de l'AMPK [35]. De façon intéressante, suite à un traitement par l'adiponectine, on observe une réduction de l'albuminurie associée à une amélioration de l'effacement des pieds des podocytes, suggérant que cette adipokine pourrait exercer un rôle protecteur dans la physiopathologie de l'albuminurie dans ce modèle expérimental [35]. Néanmoins, les liens entre albuminurie et adiponectinémie restent à confirmer chez l'homme. En effet, il a été montré qu'un traitement par thiazolidinedione, qui augmente sensiblement les concentrations circulantes d'adiponectine, améliore la microalbuminurie des patients. Cet argument indirect est en faveur d'un rôle bénéfique de l'adiponectine dans la physiopathologie rénale [36, 37]. Cependant, d'autres études soulignent que l'adiponectinémie est plus élevée chez des patients présentant des pathologies rénales avec une augmentation du risque cardiovasculaire, et que des valeurs élevées d'adiponectine sont prédictives d'un risque de mortalité augmenté [38]. Ainsi, l'étude MDRD a rapporté que toute augmentation d'un mg/L d'adiponectine plasmatique était associée à un risque de mortalité cardiovasculaire accru de 6 % [39], alors qu'une étude réalisée chez des diabétiques de type 1 a montré que des valeurs élevées d'adiponectinémie étaient associées à un risque augmenté de développement d'une insuffisance rénale mais également de mortalité [40]. Bien que ces résultats semblent paradoxaux quant aux propriétés anti-athérogènes et anti-inflammatoires de l'adiponectine, l'augmentation d'adiponectine chez les patients insuffisants rénaux pourrait être la résultante de plusieurs mécanismes associés. Pour certains auteurs, les concentrations circulantes élevées d'adiponectine seraient dues à une réduction de sa clairance rénale [41, 42]. Cela pourrait également s'expliquer par une réponse physiologique de l'organisme pour lutter contre les atteintes vasculaires liées à l'insuffisance rénale mais aussi par une augmentation des dépenses énergétiques induites par la maladie rénale et dans ce cas serait le reflet du risque accru de mortalité. Par exemple, une étude indique que lorsque l'on enlève de l'analyse statistique les sujets en dénutrition sévère, l'augmentation d'adiponectinémie perd alors son caractère prédictif du risque de mortalité chez les patients hémodialysés [43]. Le lien entre l'élévation de l'adiponectine et la dénutrition a d'ailleurs été mis en évidence dans l'anorexie mentale [44], la sarcopénie et chez le sujet âgé [45]. L'ensemble

de ces données montre une nouvelle fois la complexité des mécanismes de régulation de l'adiponectine chez l'homme en pathologie.

Adiponectine et pathologies intestinales

Les concentrations circulantes d'adiponectine sont indépendamment corrélées avec de nombreux facteurs : sexe, répartition de la graisse corporelle, fonction rénale, fonction cardiaque, tabagisme, diététique, et exercice physique. Ces facteurs doivent être pris en compte lors de toute recherche de relation entre adiponectinémie et pathologie.

A l'inverse de la plupart des adipokines, l'adiponectine plasmatique est corrélée négativement avec la masse adipeuse blanche, la masse graisseuse viscérale, ou l'IMC, et l'adiponectinémie est très abaissée chez les sujets obèses. Les études réalisées chez l'animal sur le rôle de l'adiponectine dans l'inflammation intestinale sont contradictoires, penchant le plus souvent pour un rôle anti-inflammatoire (inhibition du TNF α et l'IL-6), que pour un rôle pro-inflammatoire (production d'IL-6...) mais dans tous les cas l'adiponectine semble participer au maintien de l'homéostasie intestinale. L'effet anti- ou pro-inflammatoire pourrait varier selon les cellules cibles et leur microenvironnement inflammatoire [46].

L'adiponectine accroît la prolifération de l'épithélium intestinal et protège ses cellules de l'apoptose, augmentant ainsi l'effet de barrière. Au niveau du tissu adipeux mésentérique, sa production serait accrue dans la maladie de Crohn [47]. Dans la colite ulcéreuse, on suspecte le rôle défavorable d'une boucle autocrine, du fait d'une importante expression et production d'adiponectine et de ses récepteurs principaux AdipoR1 et AdipoR2 dans les cellules épithéliales du côlon. Initialement les études ont montré une corrélation inverse entre les concentrations plasmatiques de CRP et d'adiponectine, et qu'une adiponectinémie basse ($< 4 \mu\text{g/mL}$) se rencontrait dans de nombreuses maladies dont les maladies intestinales inflammatoires et le cancer du côlon [48], l'hypoadiponectinémie étant plus prononcée dans la maladie de Crohn quand celle-ci est active. En revanche, les études plus récentes n'ont pas retrouvé ces résultats : ni lien avec la CRP, ni avec la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse ou l'effet de leurs traitements [49-51]. Il convient de noter que parfois les études manquent de puissance statistique, ce qui peut partiellement expliquer le caractère contradictoire des résultats.

L'adiponectine est une hormone sensibilisatrice à l'insuline, et sa concentration plasmatique est inversement

associée avec la masse grasse et l'insulino-résistance ; les deux paramètres étant associés au risque de cancer colorectal. Dans une étude prospective portant sur 18 225 hommes, la relation entre adiponectine et cancer colorectal, a montré de façon statistiquement significative l'existence d'une association indépendante et inverse entre adiponectine plasmatique et risque de cancer colorectal [52]. Comme cela a été aussi montré dans le cancer du sein et celui de l'endomètre. L'hypothèse avancée comme explication est que l'adiponectine s'opposerait à la carcinogenèse par promotion de l'apoptose des cellules.

Adiponectine et cancer

Le surpoids et l'obésité sont des accumulations anormales ou excessives de graisse corporelle présentant un risque pour la santé. Le surpoids chez les adultes est défini comme un IMC de 25,0 à 29,9 kg/m² et l'obésité comme un IMC de 30 kg/m² ou plus. L'étude française ESTEBAN a montré qu'en 2015, chez les adultes de 18 à 74 ans, 54 % des hommes et 44 % des femmes étaient en surpoids ou obèses. La prévalence de l'obésité était estimée à 17 %. Chez les enfants de 6 à 17 ans, en 2015, la prévalence du surpoids (obésité incluse) était estimée à 17 %, dont 4 % d'obèses [53]. En 2013, environ 4,5 millions de décès dans le monde entier ont été causés par le surpoids et l'obésité et les cancers liés à l'obésité représentaient environ 9 % des cas totaux de cancers chez les femmes en Amérique du Nord, en Europe, et au Moyen-Orient [54]. En 2002, l'Agence internationale de recherche sur le cancer (CIRC) montrait une association entre un excès de graisse corporelle et de nombreux cancers [55]. La corrélation la plus forte entre obésité et risque de cancer a été observée dans le cas du cancer du sein (organe composé à environ 80 % de tissu adipeux). Plusieurs dérégulations hormonales et métaboliques observées au cours de l'obésité pourraient contribuer à l'augmentation de ce risque carcinogène. Le rôle des œstrogènes, dont la synthèse par le tissu adipeux est augmentée en cas d'obésité, a largement été documenté. Mais leur rôle semble plus discutable dans les autres cancers chez la femme ou ceux touchant l'homme. Aussi, d'autres travaux ont mis en lumière le rôle des stéroïdes ou encore de l'hyperinsulinémie et de l'augmentation d'IGF-1 chez l'obèse. Plus récemment, la découverte du système adipokinique, étroitement lié à l'inflammation sub-clinique chronique a conduit à évoquer son implication potentielle dans le déclenchement, la progression et le pronostic des cancers liés à l'obésité. A ce titre, de nombreuses données de la littérature suggèrent que l'adiponectine pourrait être considérée comme une adipokine « anti-carcinogène » [56]. En effet, plusieurs études ont initialement décrit que des concentrations diminuées en adiponectine sont asso-

ciées de manière significative à un risque accru de cancer du sein et de tumeurs plus agressives [57]. Récemment, une méta-analyse incluant 31 études a confirmé que les concentrations sériques d'adiponectine étaient significativement inférieures chez les femmes atteintes de cancers du sein par rapport aux groupes témoins (différence moyenne standardisée = -0,33 µg/mL, p < 0,0001) [58]. Des concentrations abaissées en adiponectine seraient non seulement corrélées au risque de cancer du sein mais également associées au volume tumoral, au grade de la maladie et au risque de rechute [59]. Par ailleurs, l'expression du récepteur de l'adiponectine AdipoR2 serait plus élevée dans le tissu mammaire cancéreux par rapport au tissu sain et serait corrélée positivement à l'invasion lympho-vasculaire. Des études moléculaires suggèrent également que des polymorphismes dans le gène de l'adiponectine ou de son récepteur pourraient être associés à un risque accru du cancer du sein à l'instar de la substitution G → T (+ 276G/T) (rs1501299) dans l'intron 2 du gène de l'adiponectine qui serait corrélée à un risque accru de cancer du sein en modulant les concentrations circulantes d'adiponectine [60]. Différentes études *in vitro* sont venues étayer le rôle de l'adiponectine dans l'inhibition de la tumorigenèse tels que les travaux de Wang *et al.* qui ont montré que l'adiponectine atténuait de manière significative la prolifération de deux lignées cancéreuses mammaires MDA-MB-231 et T47D [61]. De même des études chez l'animal ont permis de montrer que l'adiponectine recombinante humaine pourrait diminuer le volume tumoral et prolonger le temps de survie chez des souris ayant reçu une xénogreffe tumorale avec des lignées cellulaires MDA-ERα7 [62].

Différents travaux rapportent également une hypo-adiponectinémie dans divers autres cancers : endomètre, poumon (non à petites cellules), pancréas, foie, prostate, estomac, côlon, thyroïde, carcinome à cellules rénales... [63-65]. En 2016, Wei *et al.* menèrent une méta-analyse de 107 études incluant 19 319 cas et 25 675 témoins. Leur analyse montra que les concentrations d'adiponectine circulante étaient plus faibles chez les patients atteints de divers cancers que chez les témoins, avec une différence moyenne normalisée de -0,334 µg/mL (IC à 95%, -0,465 à -0,203). Les concentrations d'adiponectine HMW étaient également significativement diminuées chez les patients cancéreux par rapport aux témoins (-0,502 µg/mL). Ce travail amena les auteurs à conclure qu'il s'agissait d'autant de preuves supplémentaires que la diminution des concentrations en adiponectine était associée au risque de divers cancers et que l'hypo-adiponectinémie pouvait représenter un biomarqueur utile pour la détection précoce des cancers [66].

Les mécanismes biologiques par lesquels l'adiponectine pourrait inhiber directement la progression du cancer sont

multiples. L'adiponectine est capable, *in vitro*, d'inhiber l'angiogenèse en empêchant la prolifération des cellules endothéliales induite par le facteur de croissance des fibroblastes-2 (FGF-2) ainsi que la migration des cellules endothéliales par le VEGF. Elle est capable d'inhiber la prolifération cellulaire *via* différents mécanismes biologiques dont *i*) l'inhibition de la voie ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) 1/2-MAPK, *ii*) le blocage du cycle cellulaire G0/G1, *iii*) l'induction de l'apoptose *via* l'activation de l'AMPK, la régulation de bcl-2, p53 et Bax et l'activation de la caspase 8 *iv*) l'interaction avec la voie de signalisation du récepteur aux œstrogènes. Enfin, l'adiponectine jouerait un rôle dans la progression de la tumeur et le processus métastatique en *i*) inhibant l'invasion induite par la leptine *via* l'inhibition des voies JAK2 (*Janus tyrosine kinase 2*) / STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*), MAPK et PI3K (*phosphatidyl inositol 3 kinase*) / Akt et *ii*) en inhibant la transition épithéliale-mésenchymateuse [67, 68]. Dans la mesure où les effets biologiques de l'adiponectine s'opposent parfois au niveau d'une même voie cellulaire à ceux de la leptine, certains auteurs suggèrent que le rapport leptine/adiponectine serait un rapport plus pertinent dans la détection et le suivi des cancers que le dosage de chacun de ces biomarqueurs isolément [68].

Adiponectine et démence liée à l'âge

L'adiponectine est retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le dosage de l'adiponectine dans ce liquide ne semble pas poser de difficulté technique : limite de détection à 15 pg/mL, valeurs rencontrées dans la maladie d'Alzheimer d'environ 8 à 15 ng/mL, valeurs plasmatiques témoins : 5 à 10 µg/mL, rapport sérum/LCR d'environ 1 000 [69].

Les effets des adipokines sont à la fois périphériques et centraux. Les deux récepteurs fonctionnels AdipoR1 et AdipoR2 sont largement distribués dans le système nerveux central (hippocampe, hypothalamus...). C'est par cette voie centrale que l'adiponectine participerait à la régulation de la dépense énergétique. Néanmoins, des questions restent en suspens puisqu'il n'est toujours pas tranché si l'adiponectine du cerveau y est sécrétée, ou si elle provient du transport à travers la barrière hémato-encéphalique (et quelles isoformes). L'adiponectine semble posséder une fonction neuroprotectrice, comme montré expérimentalement chez l'animal [70] ou dans l'infarctus cérébrovasculaire chez l'homme [71]. Au niveau de la barrière hémato-encéphalique le rôle de l'adiponectine semble être de supprimer les signaux pro-inflammatoires avec pour conséquence une diminution des cytokines pro-inflammatoires pouvant passer la barrière et agir sur le

cerveau. Chez l'homme, un nombre conséquent d'études depuis une quinzaine d'années, a montré que l'obésité est associée à des anomalies de structure et de fonction du cerveau, un déficit cognitif, voire une démence tardive ou une maladie d'Alzheimer. La relation entre IMC et démence paraît s'établir selon une courbe en U. Un IMC élevé en milieu de vie adulte est lié à un risque plus grand de démence ; plus tardivement dans la vie un IMC élevé semble associé à un moindre risque de démence. Dans le premier cas, un IMC élevé représenterait un risque vasculaire accru et plus tardivement un IMC diminué serait la traduction de la neuro-dégénération. Dans cette perspective, les concentrations circulantes très basses d'adiponectine retrouvées chez les obèses se traduiraient à la fois par une moindre neuroprotection, et un effet pro-inflammatoire accru exercé par les cytokines en périphérie et dans le cerveau, pouvant expliquer un risque accru de démence. La corrélation entre IMC et l'adiponectine est toutefois moindre que celle de la leptine [72]. Cependant, l'étude de la cohorte de Framingham, a montré qu'une élévation plasmatique de l'adiponectine était un facteur de risque indépendant pour l'apparition de démence et de maladie d'Alzheimer chez des femmes âgées. Pour réconcilier ces observations, les auteurs, suggèrent que les concentrations circulantes élevées d'adiponectine dues à la perte de poids rencontrées chez les personnes âgées, induiraient à terme une résistance à l'adiponectine, (semblable à la résistance à l'insuline ou à la leptine), et entraînerait les mêmes effets négatifs que les adiponectinémies basses rencontrées chez les sujets obèses plus tôt dans la vie. Il convient, toutefois, de signaler que d'autres études ne retrouvent pas ces associations, et qu'il reste prématuré de considérer la relation entre adiponectine et démence comme assurée [71].

Conclusion

La découverte des adipokines telles que la leptine ou l'adiponectine qui sont les plus étudiées jusqu'à présent nous a conduits à revisiter de nombreux schémas métaboliques, physiologiques et physiopathologiques. La dualité fonctionnelle « Yin-Yang » de l'adiponectine montre toute la difficulté de l'intégrer dans un schéma physiologique simple. Ceci est particulièrement vrai quand on s'intéresse aux propriétés anti- et pro-inflammatoires de l'adiponectine. En pathologie tumorale, l'adiponectine semble plutôt protéger contre la survenue et la progression de plusieurs types de cancer, mais elle pourrait être impliquée dans la dissémination métastatique. Le dosage d'adiponectine circulante est largement utilisé mais sa valeur prédictive en pathologie humaine est difficile à apprécier compte tenu de la dualité d'action de l'adipokine.

Néanmoins, son association au dosage de leptine pourrait, comme évoqué, donner plus d'information dans certaines situations physiopathologiques.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. 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 : 26746-9.
2. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. 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 : 286-9.
3. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271 : 10697-703.
4. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996; 120 : 803-12.
5. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* 2012; 55 : 2319-26.
6. Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J* 2008; 409 : 623-33.
7. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423 : 762-9.
8. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116 : 1784-92.
9. Tang YT, Hu T, Arterburn M, Boyle B, Bright JM, Emtage PC, et al. PAQR proteins: a novel membrane receptor family defined by an ancient 7-transmembrane pass motif. *J Mol Evol* 2005; 61 : 372-80.
10. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007; 13 : 332-9.
11. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol* 2016; 8 : 101-9.
12. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257 : 79-83.
13. Staiger H, Tschritter O, Machann J, Thamer C, Fritsche A, Maerker E, et al. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes Res* 2003; 11 : 368-72.
14. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc HE, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 : 16309-13.
15. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8 : 1288-95.
16. Mao X, Kikani CK, Riojas RA, Langlais P, Wang L, Ramos FJ, et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol* 2006; 8 : 516-23.
17. Wang C, Xin X, Xiang R, Ramos FJ, Liu M, Lee HJ, et al. Yin-Yang regulation of adiponectin signaling by APPL isoforms in muscle cell. *J Biol Chem* 2009; 284 : 31608-15.
18. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7 : 941-6.
19. Cook JR, Semple RK. Hypoadiponectinemia—cause or consequence of human “insulin resistance”? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 : 1544-54.
20. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol* 2011; 17 : 2801-11.
21. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2011; 60 : 313-26.
22. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonlinear distribution of adiponectin in patients with nonalcoholic fatty liver disease limits its use in linear regression analysis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 : 229-30.
23. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Stergiopoulos C. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin. *Med Hypotheses* 2010; 74 : 1089-90.
24. Abd El-Kader SM, Al-Shreef FM, Al-Jiffri OH. Biochemical parameters response to weight loss in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Afr Health Sci* 2016; 16 : 242-9.
25. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, Fuchsel L, Motoshima H, Mahadev K, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006; 55 : 1840-6.
26. Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6 : 27-35.
27. Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, Wu X, Mahadev K, Hough K, et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J Clin Invest* 2007; 117 : 1718-26.
28. Lautamaki R, Ronnema T, Huupponen R, Lehtimäki T, Iozzo P, Airaksinen KE, et al. Low serum adiponectin is associated with high circulating oxidized low-density lipoprotein in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Metabolism* 2007; 56 : 881-6.
29. Komai N, Morita Y, Sakuta T, Kuwabara A, Kashiwara N. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007; 17 : 385-90.
30. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 : 1198-201.
31. Lee YH, Bae SC. Circulating adiponectin and visfatin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2018; 21 : 664-72.
32. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21 : E1219.

33. Komaba H, Igaki N, Goto S, Yokota K, Doi H, Takemoto T, *et al.* Increased serum high-molecular-weight complex of adiponectin in type 2 diabetic patients with impaired renal function. *Am J Nephrol* 2006; 26 : 476-82.
34. Lenghel AR, Kacso IM, Bondor CI, Rusu C, Rahaian R, Gherman Caprioara M. Intercellular adhesion molecule, plasma adiponectin and albuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 95 : 55-61.
35. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui H K, Zhu Y, Dunn S R, *et al.* Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008; 118 : 1645-56.
36. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005; 54 : 2206-11.
37. Miyazaki Y, Cersosimo E, Triplitt C, DeFronzo RA. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2007; 72 : 1367-73.
38. Stenvinkel P. Adiponectin in chronic kidney disease: a complex and context sensitive clinical situation. *J Ren Nutr* 2011; 21 : 82-6.
39. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, *et al.* Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 : 2599-606.
40. Jorsal A, Tarnow L, Frystyk J, Lajer M, Flyvbjerg A, Parving HH, *et al.* Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74 : 649-54.
41. Tentolouris N, Douglarakis D, Moysakis I, Kyriaki D, Makrilakis K, Kosmadakis G, *et al.* Plasma adiponectin concentrations in patients with chronic renal failure: relationship with metabolic risk factors and ischemic heart disease. *Horm Metab Res* 2004; 36 : 721-7.
42. Komura N, Kihara S, Sonoda M, Maeda N, Tochino Y, Funahashi T, *et al.* Increment and impairment of adiponectin in renal failure. *Cardiovasc Res* 2010; 86 : 471-7.
43. Ohashi N, Kato A, Misaki T, Ohashi N, Kato A, Misaki T, *et al.* Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients. *Internal Med* 2008; 47 : 485-91.
44. Delporte ML, Brichard SM, Hermans MP, Beguin C, Lambert M. Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58 : 22-9.
45. Lu Y, Karagounis LG, Ng TP, Carre C, Narang V, Wong G, *et al.* Systemic and metabolic signature of sarcopenia in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; 75 : 309-17.
46. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin – Implications for inflammatory bowel disease. *Med Nutr Food Res* 2008; 52 : 855-66.
47. Weidinger C, Ziegler JF, Letizia M, Schmidt F, Siegmund B. Adipokines and their role in intestinal inflammation. *Front Immunol* 2018; 9 : 1974.
48. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocr Metab* 2014; 28 : 119-30.
49. Waluga M, Hartleb M, Boryczka G, Kukla M, Zwirska-Korczała K. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20 : 6912-7.
50. Kim SH, Jang SH, Kim JW, KimBG JW, Lee KL, Kim YS, *et al.* Serum Adipocytokine Levels as Surrogate Markers for Disease Activity of Crohn's Disease. *Am J Med Sci* 2017; 353 : 439-44.
51. Buning C, von Kraft C, Hermsdorf M, Gentz E, Wirth EK, Valentini L, *et al.* Visceral adipose tissue in patients with Crohn's disease correlates with disease activity, inflammatory markers, and outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21 : 2590-7.
52. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: A prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 : 1688-94.
53. Santé publique France. *Étude de santé sur l'environnement, la bio-surveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban) 2014-2016. Volet Nutrition.* Corpulence. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017.
54. Arnold M, Leitzmann M, Freisling H, Bray F, Romieu I, Renehan A, *et al.* Obesity and cancer: an update of the global impact. *Cancer Epidemiol* 2016; 41 : 8-15.
55. International Agency for Research on Cancer. *IARC handbooks of cancer prevention: weight control and physical activity.* Lyon, France : IARC Press, 2002.
56. Fève B. L'adiponectine: une adipokine anti-carcinogène? *Ann Endocrinol* 2013; 74 : 102-5.
57. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, *et al.* Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2003; 9 : 5699-704.
58. Gu L, Cao C, Fu J, Li Q, Li DH, Chen MY. Serum adiponectin in breast cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 : e11433.
59. Macis D, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Johansson H, Magni P, Ruscica M, *et al.* Prognostic effect of circulating adiponectin in a randomized 2 (2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide in premenopausal women at risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 : 151-7.
60. Geriki S, Bitla AR, SrinivasaRao PVLN, Hulikal N, Yootla M, Sachan A, *et al.* Association of single nucleotide polymorphisms of adiponectin and leptin genes with breast cancer. *Mol Biol Rep* 2019; 46 : 6287-97.
61. Wang Y, Lam JB, Lam KS, Liu J, Lam MC, Hoo RL, *et al.* Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3beta/beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of MDA-MB-231 cells in nude mice. *Cancer Res* 2006; 66 : 11462-70.
62. Grossmann ME, Nkhata KJ, Mizuno NK, Ray A, Cleary MP. Effects of adiponectin on breast cancer cell growth and signaling. *Br J Cancer* 2008; 98 : 370-9.
63. Ohbuchi Y, Suzuki Y, Hatakeyama I, Nakao Y, Fujito A, Iwasaka T, *et al.* A lower serum level of middle-molecular-weight adiponectin is a risk factor for endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* 2014; 19 : 667-73.
64. Liao LM, Schwartz K, Pollak M, Graubard BI, Li Z, Ruterbusch J, *et al.* Serum leptin and adiponectin levels and risk of renal cell carcinoma. *Obesity* 2013; 21 : 1478-85.
65. Di Zazzo E, Polito R, Bartollino S, Nigro E, Porcile C, Bianco A, *et al.* Adiponectin as link factor between adipose tissue and cancer. *Int J Mol Sci* 2019; 20 : E839.
66. Wei T, Ye P, Peng X, Wu LL, Yu GY. Circulating adiponectin levels in various malignancies: an updated meta-analysis of 107 studies. *Oncotarget* 2016; 7 : 48671-91.

67. Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, obesity, and cancer: clash of the bigwigs in health and disease. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20 : E2519.
68. Cha YJ, Koo JS. Adipokines as therapeutic targets in breast cancer treatment. *Expert Opin Ther Targets* 2018 ; 22 : 941-53.
69. Trombetta BA, Carlyte BC, Koenig AM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Wolk DA, *et al.* The technical reliability and biotemporal stability of cerebrospinal fluid biomarkers for profiling multiple pathophysiologies in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0193707.
70. Arnoldussen IAC, Kiliaan AJ, Gustafson DR. Obesity and dementia: adipokines interact with the brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014 ; 24 : 1982-99.
71. Ishii M, Iadecola C. Adipocyte-derived factors in age-related dementia and their contribution to vascular and Alzheimer pathology. *Biochim Biophys Acta* 2016 ; 1862 : 966-74.
72. Kiliaan AJ, Arnoldussen IAC, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol* 2014 ; 13 : 913-23.