



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: ASPECTOS MOLECULARES DE LA
INTERRELACIÓN ENTRE OBESIDAD Y
CARCINOMA HEPATOCELULAR

Autor: Ge Ya Ye Liu

D.N.I.: 53576278D

Tutor: Blanca Herrera González

Convocatoria: Febrero 2016

RESUMEN.

Estudios epidemiológicos indican que el sobrepeso y la obesidad están asociados con un incremento en el riesgo de padecer cáncer. El carcinoma hepatocelular (HCC) es la forma más común de cáncer de hígado cuya aparición y progresión son los más fuertemente afectados por la obesidad entre todos los cánceres. Nuestro objetivo es descubrir si existe una interrelación molecular entre la obesidad y el carcinoma hepatocelular mediante una revisión bibliográfica de los estudios científicos más recientes que se hayan publicado hasta ahora.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo que puede ser perjudicial para la salud. Para identificar este problema de salud se utiliza el Índice de Masa Corporal (IMC), que se define como la relación entre el peso del individuo (expresado en kilogramos) y el cuadrado de la talla (expresado en metros). $IMC = \text{kg/m}^2$. Un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ determina sobrepeso, mientras que un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ determina obesidad en adultos. La obesidad es un agente que exagera y agrava a corto plazo y de forma muy evidente patologías graves como la diabetes, la hipertensión, la apnea del sueño e incluso algunos tipos de cáncer. La obesidad puede estar causada por diversos factores: factores genéticos, orgánicos, socioeconómicos, malos hábitos de vida como la mala alimentación y una vida sedentaria.

Actualmente la obesidad es un problema de salud pública que está afectando progresivamente a muchos países de ingresos medianos y bajos, sobre todo en el medio urbano. La prevalencia de la obesidad ha aumentado a un ritmo alarmante. Según la Encuesta Europea de Salud en España del año 2014 realizada por el Instituto Nacional de Estadística el 52,7% de la población de 18 años en adelante está por encima del peso considerado como normal. En lo que se refiere a la población de menor edad (de entre 15 a 17 años), un 18,3% se encuentra por encima del peso considerado como normal. La obesidad afecta al 16,9% de la población de 18 en adelante (17,1% de los hombres y 16,7% de las mujeres) y el sobrepeso al 35,7% (43,6% de los hombres y 28,1% de las mujeres). En el caso de los menores (de 15 a 17 años) la obesidad afecta al 2,4% y el sobrepeso al 16,0%.^{1, 2}

Porcentaje de personas con obesidad por sexo y grupos de edad

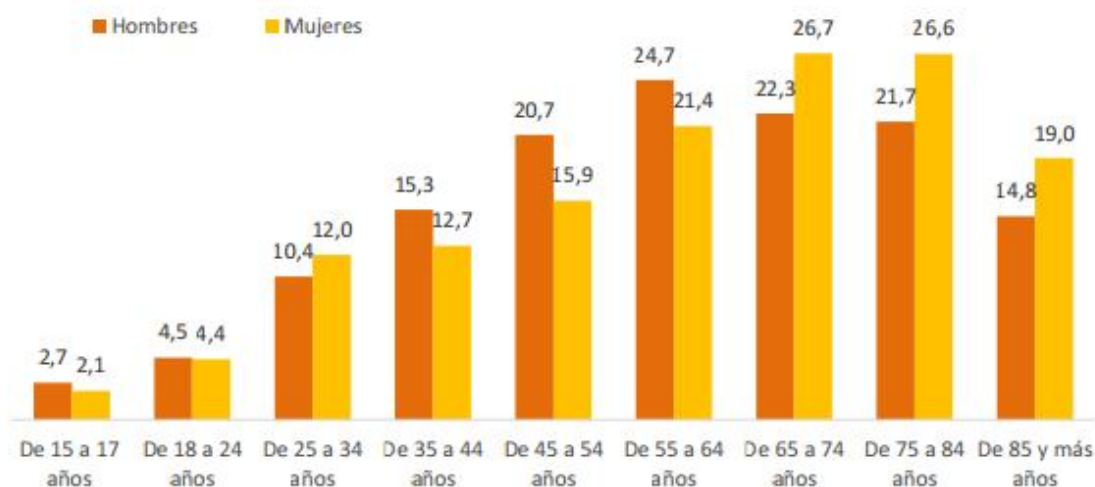


Fig. 1 Incidencia de la obesidad en España, 2014.

Según la Organización Mundial de la Salud la obesidad se ha más que doblado en todo el mundo desde 1980. En 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 en adelante tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos. En 2014, el 39% de las personas adultas de 18 en adelante (un 38% de los hombres y un 40 % de las mujeres) tenían sobrepeso, y el 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesas. La prevalencia mundial de la obesidad se ha multiplicado por más de dos entre 1980 y 2014.³

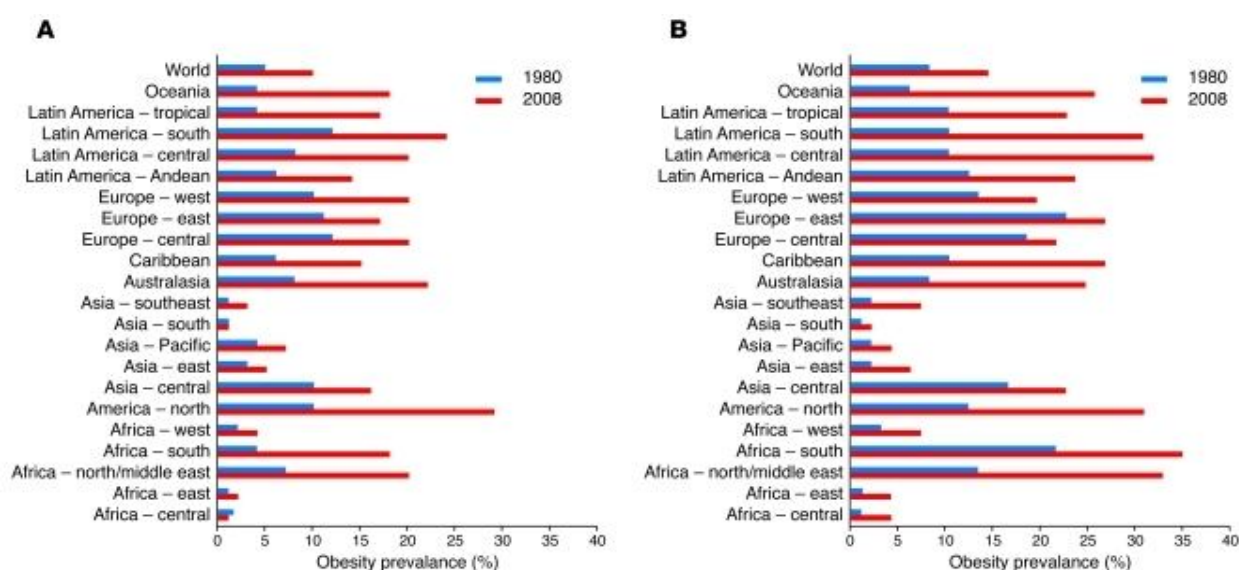


Fig. 2 Cambio en la prevalencia de la obesidad en hombres (A) y mujeres (B) entre 1980 y 2008 en el mundo.⁴

Aunque en España la prevalencia no es tan grande como a nivel mundial, la obesidad va aumentando alarmantemente debido principalmente a la mayor ingesta de calorías de las que el cuerpo necesita y a la falta de actividad física. Además, el 44% de la carga de diabetes, el 23% de la carga de cardiopatías isquémicas y entre el 7 y el 41% de la carga de algunos cánceres, son atribuibles al sobrepeso y la obesidad.

La obesidad ha sido reconocida como un componente clave del síndrome metabólico, que es un conjunto de factores de riesgo asociados a la diabetes y la morbilidad cardiovascular. Además, la obesidad se ha relacionado a una mayor frecuencia de cáncer de esófago, estómago, páncreas, colon, mama, endometrio, próstata, riñón, tiroides, vesícula biliar e hígado.⁵⁻⁹ Los tumores asociados con la obesidad parecen ser más agresivos, tienen mayor recurrencia, y dan lugar a una mayor mortalidad.^{10, 11} Según la Sociedad Española de Oncología médica en España existe una incidencia de cáncer de hígado de aproximadamente 12 de cada 100.000 hombres y 3,5 de cada 100.000 mujeres. La incidencia de cáncer de hígado en España es de 5.522 casos (72% en varones), suponiendo el 2,6% de todos los cánceres y el décimo por orden de frecuencia. La mortalidad es de 4.536 casos al año, correspondiendo al 4,4% de las muertes por cáncer y al séptimo en orden de frecuencia.¹² Además, según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial. Se le atribuyen 8,2 millones de defunciones ocurridas en todo el mundo en 2012. Uno de los principales tipos de cáncer en el mundo es el hepático, al que se le atribuye 745.000 defunciones.

El cáncer de hígado más frecuente es el carcinoma hepatocelular (HCC), es un subtipo de tumor maligno primario hepático que representa entre un 70% a un 85% del total de los cánceres de hígado.¹³ Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC), el consumo excesivo de alcohol que produce cirrosis alcohólica y enfermedades genéticas como la hemocromatosis. Sin embargo, cada vez más se diagnostica HCC en individuos con obesidad y trastornos relacionados. La obesidad asociada a HCC ha sido recientemente atribuida a mecanismos moleculares como la inflamación crónica debida a la remodelación del tejido adiposo y a la secreción proinflamatoria de adipocina, acumulación ectópica de lípidos y lipotoxicidad, además de la resistencia a la insulina que suelen padecer los individuos con obesidad. Todos estos mecanismos que ocurren a la vez en estos individuos producen enfermedad hepática crónica que acelera el desarrollo de HCC.

OBJETIVOS.

El incremento del sobrepeso y la obesidad en la sociedad actual y la posible asociación con el carcinoma hepatocelular, siendo este la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo, nos lleva al estudio de los aspectos moleculares que pudieran relacionar ambas patologías.

Nuestro objetivo es descubrir si existe una interrelación molecular entre la obesidad y el carcinoma hepatocelular, debido a la gravedad de este cáncer con una gran tasa de mortalidad y que la obesidad va aumentando en la sociedad.

METODOLOGÍA.

La metodología a seguir en este trabajo consistió en la revisión bibliográfica de estudios publicados sobre la relación entre la obesidad y el carcinoma hepatocelular, para de esta forma poder obtener la información más relevante en el campo de estudio.

Dado que en la actualidad se dispone de mucha información científica y su crecimiento es exponencial, el problema de investigar viene precedido del cómo manejar la información de forma eficiente.

La metodología propuesta está compuesta de varias fases:

1. Definición del problema: Búsqueda clara de la definición y relación de obesidad y carcinoma hepatocelular, así como su epidemiología y datos estadísticos de poblaciones en España y a escala mundial.
2. Búsqueda de la información: En este proceso se ha contado con libros, revistas de investigación científica y sitios Web. Para la búsqueda de datos poblacionales de incidencia de la obesidad y HCC he utilizado las bases de datos del Instituto Nacional de Estadística, de la Organización Mundial de la Salud y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Principalmente he usado la base de datos PUBMED como fuente de información para buscar aspectos moleculares que relacionasen la obesidad con el carcinoma hepatocelular. Y para delimitar la búsqueda he usado como palabra claves “HCC”, como abreviatura de carcinoma hepatocelular, y “obesity”, centrándome en artículos que relacionan molecularmente ambas patologías. Al mismo tiempo he tratado de seleccionar los artículos publicados recientemente.

3. Organización de la información: La información la he ordenado por orden de relevancia, revisando primeramente artículos que trataban la relación molecular entre ambas patologías y luego estudios in vitro e in vivo de la relación entre ellas. He anotado las fuentes de dónde procedía la información, que se indica en la bibliografía según las normas Vancouver para la mención de manuscritos en el ámbito científico.
4. Análisis de la información: En este proceso haciendo una síntesis de los artículos revisados, he expuesto los de mayor interés y relación directa con el tema a tratar. Finalmente he llegado a una conclusión tras haber realizado un análisis minucioso de toda la información.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En un estudio de cohorte prospectivo con más de 900.000 sujetos norteamericanos, el riesgo relativo de morir por cáncer de hígado en los hombres con un IMC ≥ 35 kg/m² fue notablemente alto (4,5 veces más) comparándolo con un grupo de referencia con un peso considerado como normal.⁵ En otro estudio de cohorte relativamente grande con 362.552 hombres suecos, el riesgo relativo de HCC en la individuos con un IMC ≥ 30 kg/m² fue 3,1 veces mayor que el grupo control con un peso considerado como normal.¹⁵ Un estudio de casos y controles en Italia proporcionó otra prueba más de que la obesidad se asocia de forma independiente a un mayor riesgo de HCC, representado con un número relevante de casos de HCC de sujetos que carecen de marcadores de infección por VHB/VHC.¹⁶ Otro análisis de casos y controles y un estudio de cohorte concluyeron que el riesgo relativo de cáncer de hígado fue de 1,17 para los sujetos con sobrepeso y 1,89 para sujetos obesos.¹⁷ En otro estudio prospectivo en Europa, 177 casos de HCC se produjeron durante el seguimiento medio de 8,6 años en 359.525 individuos. Todas las mediciones antropométricas de este estudio de obesidad se asociaron positivamente con el riesgo de HCC, la obesidad abdominal fue fuertemente asociada a HCC.¹⁸ Estudios en otras partes del mundo también han indicado una relación entra la obesidad y el aumento de la incidencia de HCC.^{6,7,19,20} Es importante destacar que la asociación positiva entra la obesidad y el cáncer de hígado no se limita solo a HCC, la obesidad también está asociada a otro tipo de cánceres de hígado como colangiocarcinoma intrahepático.

La obesidad es la principal causa de que se desarrolle hígado graso, también denominado enfermedad no alcohólica del hígado graso (NAFLD), causada por la acumulación de lípidos en el hígado debido a una hiperlipidemia y resistencia a la insulina.

NAFLD es benigno y no progresivo, pero en aproximadamente el 20% de los casos la esteatosis persiste y se produce inflamación del hígado, NAFLD puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH), patología más grave. NASH produce lesión hepática, inflamación y fibrosis sobre el tejido dañado que puede progresar a cirrosis hepática y HCC.²¹⁻²⁵ La fibrosis se acompaña de crecimiento celular y proliferación constante, proporcionando un terreno propicio para el desarrollo de tumores. Aunque la cirrosis precede al diagnóstico de HCC en la mayoría de los individuos, se han dado casos en los que HCC se ha desarrollado en ausencia de cirrosis hepática.²⁶

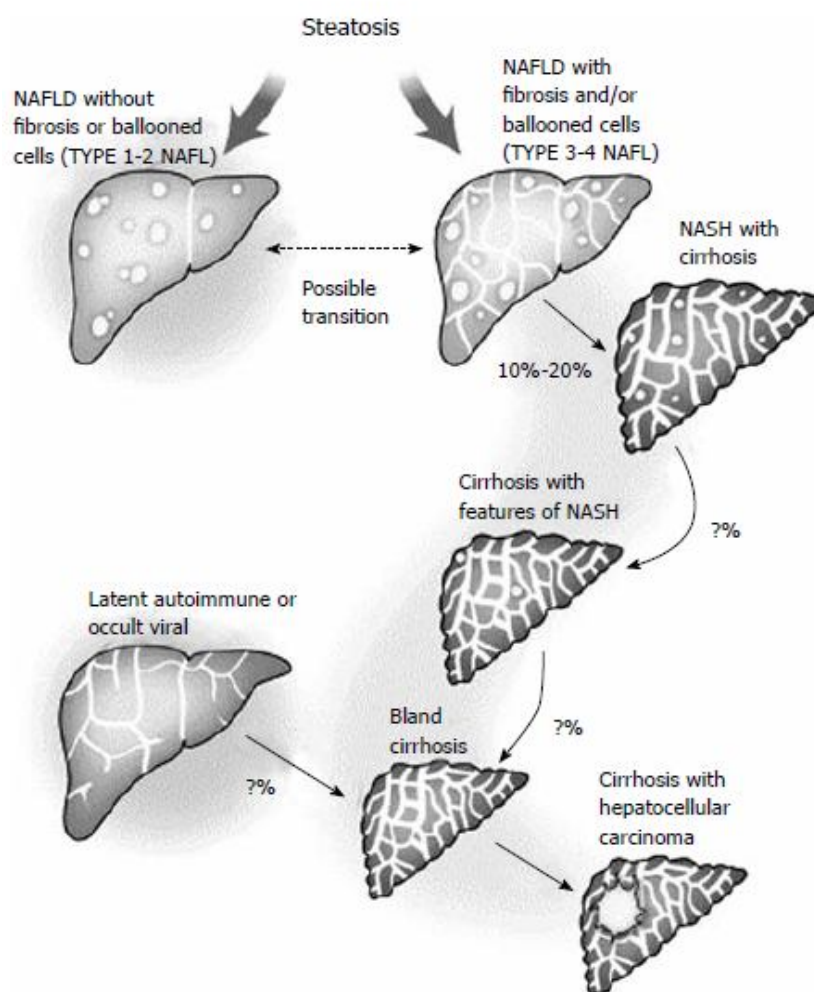


Fig. 3 Progresión de NAFLD a cirrosis.²⁷

No existen pruebas convincentes y recientes que demuestren un vínculo genético entre la obesidad y el desarrollo de HCC.²⁸ Por lo que a continuación, según la información recopilada, citaré los mecanismos moleculares que pueden explicar el desarrollo de HCC en la obesidad.

La obesidad se caracteriza por una gran cantidad de tejido adiposo compuesto por células denominadas adipocitos. Estos adipocitos van a secretar adipocinas como el TNF- α , leptina, adiponectina, resistina y otras, las cuales se van a ver alteradas su secreción en la obesidad.

Leptina

La leptina, codificada por el gen LEP, es una pequeña proteína no glicosilada de 167 aminoácidos. Una de las funciones biológicas de la leptina en la homeostasis energética, es la normalización de la obesidad, también juega un papel importante en la regulación de la respuesta inmune, crecimiento, reproducción, homeostasis de la glucosa, y la angiogénesis.²⁹⁻³² La región N-terminal (94 aminoácidos) de la proteína leptina es esencial para su función biológica y unión al receptor.³³ La unión de la leptina a Ob-R es capaz de inducir los dominios extracelulares de Ob-R para formar un homodímero, que constituye la unidad funcional responsable de las señales mediadas por la leptina. Ob-R pertenece a un miembro de la clase I de superfamilia de receptores de citoquinas.³⁴ Esta superfamilia de receptores necesita quinasas auxiliares para activarse, ya que carece de capacidad de autofosforilación. La unión de leptina a Ob-R induce cambios conformacionales que reclutan la quinasa Janus (JAKs), que a su vez fosforilan Ob-R y activan señales de transducción y activadores de la transcripción (STATs).³⁵ Existen varias isoformas del receptor de leptina Ob-R. Solo la unión de la leptina a la isoforma larga Ob-Rb que contiene un dominio intracelular, es la que tiene la habilidad de activar la vía intracelular JAK/STAT en la unión del ligando.^{35, 36} Es importante destacar que la mediación de la leptina en la señalización de STAT3 necesita de Tyr-11378 de Ob-Rb para su función.³⁷⁻³⁹ Tras la cascada de señalización celular, luego promueve la transcripción y traducción de genes nucleares.

La leptina participa en la fibrosis en el hígado en el HCC.⁴⁰ En un estudio *in vivo* se observó que la inyección de leptina en ratones tratados con tetracloruro de carbono dio como resultado el aumento de la síntesis y secreción de procolágeno, factor de crecimiento transformante (TGF), que luego promovió el desarrollo de la fibrosis hepática.⁴¹ Estimula la producción del inhibidor tisular de metilproteinasa 1 de la vía JAK/STAT en las células estrelladas hepáticas activadas (HSC), un componente principal en la fibrosis hepática que promueve directamente la fibrogénesis.⁴² Además, está descrito como un potente mitógeno y un inhibidor de la apoptosis de las HSC.⁴³ HSC activado adquiere la capacidad de secretar leptina y se cree que promueve aún más la fibrosis hepática.⁴⁴ Además aumenta la expresión de TGF- β 1 en las células endoteliales sinusales y células Kupffer.

Las señales inducidas por leptina ocurre normalmente en tejidos periféricos, pero el alto nivel de leptina de la obesidad podría amplificar la señalización de la leptina, con lo que finalmente inducir el desarrollo de cánceres asociados con la obesidad.

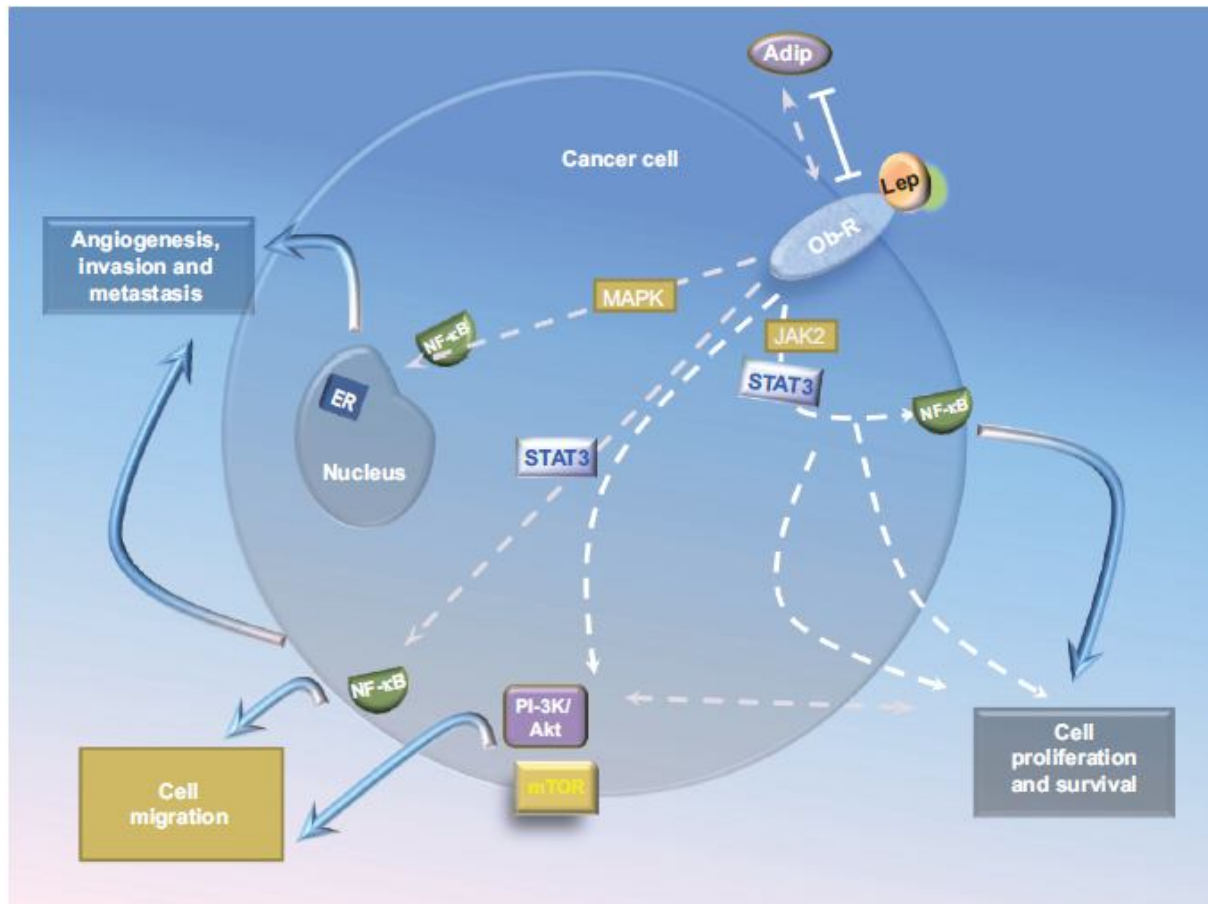


Fig. 4 Vía de señalización de la leptina.

Adiponectina

La adiponectina es un polipéptido de 244 aminoácidos que es secretada exclusivamente por los adipocitos. Ésta, ejerce un papel importante en la regulación del metabolismo relacionado con la obesidad, la diabetes y enfermedades cardiovasculares. En varios estudios^{45, 46} se comprobó que en la obesidad, los niveles séricos de adiponectina fueron significativamente más bajos que en los del grupo control, por lo que la obesidad está relacionada inversamente con los niveles de adiponectina. La adiponectina reduce los niveles de triglicéridos de los tejidos, interviene en la señales de la insulina, y tiene efectos contra la aterosclerosis y antiinflamatorios.^{47, 48} Existen dos subtipos de receptores de adiponectina, AdipoR1 y AdipoR2, que se expresan únicamente en el tejido hepático. La unión de la adiponectina a su receptor activa una cascada de señales, como MAPK, AMPK y PPAR, NF-

JB, que da lugar a los efectos biológicos de la adiponectina.⁴⁹⁻⁵¹ En varios estudios en pacientes con NASH, la hipoadiponectinemia se asoció independientemente con NASH, esteatosis hepática grave y necroinflamación hepática.⁵²⁻⁵⁵

Otras adipoquinas

IL-6 y TNF activan STAT3 y NF- κ B, respectivamente, que promueven la proliferación celular de las células dañadas a través de la activación de la transcripción de los genes implicados en el crecimiento y supervivencia celular. La acumulación de alteraciones moleculares y la activación de los hepatocitos dañados contribuyen al desarrollo de HCC. En pacientes obesos, la acumulación de lípidos en el hígado promueve la activación de una respuesta inflamatoria. A su vez, la acumulación de lípidos aumenta la demanda en el retículo endoplasmático de producir incontroladamente especies reactivas de oxígeno (ROS), stress oxidativo. ROS estimula la señalización inflamatoria e induce daño oxidativo produciendo gran cantidad de radicales libres, también da lugar a cortes y modificaciones en los nucleótidos, derivando en daños en el ADN que conducen a la inestabilidad genómica. Esta inflamación hepática producida por ROS da lugar a NASH, que contribuirá al desarrollo de HCC.

CONCLUSIONES.

La obesidad es una epidemia mundial que va en aumento, asociada a complicaciones en la salud, una de ellas es el incremento de la frecuencia de cáncer. Específicamente va a contribuir a un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular (HCC).

No existen pruebas convincentes y recientes que demuestren un vínculo genético entre la obesidad y el desarrollo de HCC. Actualmente se está estudiando los posibles aspectos moleculares que relacionan ambas patologías.

La obesidad se caracteriza por una gran cantidad de tejido adiposo compuesto por adipocitos. Estos adipocitos van a secretar adipoquinas como el TNF- α , leptina, adiponectina, resistina y otras, las cuales se van a ver alteradas su secreción en la obesidad. Según la información recopilada altos niveles de leptina es un marcador distintivo de obesidad que se ha correlacionado con mayor incidencia y progresión de HCC. Por el contrario, bajo niveles de adiponectina se relacionan con mayor riesgo de HCC. Otras adipoquinas también influyen en la progresión de HCC en la obesidad por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que alteran el ADN.

BIBLIOGRAFÍA.

1. <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/pdf/MODULO3RELATIVOweb.pdf> (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)
2. <http://www.ine.es/prensa/np937.pdf> (Instituto Nacional de Estadística)
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> (Organización Mundial de la Salud)
4. Rexford S. Ahima. *Digging deeper into obesity*. The Journal of Clinical Investigation 2011; 121(6): 2076-79.
5. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med 2003;348(17):1625–38.
6. Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al. *A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden)*. Cancer Causes Control 2001;12(1):13–21.
7. Moller H, MellempgaardA, Lindvig K, et al. *Obesityandcancer risk: a Danish record-linkage study*. Eur J Cancer 1994;30A(3):344–50.
8. Basen-Engquist K, Chang M. *Obesity and cancer risk: recent review and evidence*. Curr Oncol Rep 2011;13(1):71–6.
9. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review andmeta-analysis of prospective observational studies*. Lancet 2008;371(9612):569–78.
10. Carmichael AR. *Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer*. BJOG 2006;113(10):1160–6.
11. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, et al. *Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study*. Am J Epidemiol 2000;152(9):847–54.
12. <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/higado?start=1#content> (Sociedad Española de Oncología Médica)
13. El-Serag HB. *Hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med 2011;365:1118–27.

14. Gómez-Luna E., Fernando-Navas D., Aponte-Mayor G., Betancourt-Buitrago L. *Literature review methodology for scientific and information management, through its structuring and systematization*. DYNA. 2014. 158-163.
15. Samanic C, Chow WH, Gridley G, et al. *Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men*. Cancer Causes Control 2006;17(7):901–9.
16. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, et al. *The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma*. Ann Oncol 2009; 20:353–7.
17. Larsson SC, Wolk A. *Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies*. Br J Cancer 2007;97:1005–8.
18. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, et al. *Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort*. Int J Cancer 2013;132:645–57.
19. Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, et al. *Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults*. Int J Cancer 2012;131(1):193–200.
20. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, et al. *Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort*. Int J Cancer 2013;132(3):645–57.
21. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al. *NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States*. Hepatology 2002;36(6):1349–54.
22. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. *Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes*. Hepatology 2006;44(4):865–73.
23. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, et al. *Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients*. Scand J Gastroenterol 2009;44(10):1236–43.
24. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. *Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver*. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7(2):234–8.

25. Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, et al. *Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective*. Curr Med Res Opin 2010;26(9):2183–91.
26. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. *Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients*. Am J Clin Pathol 1996;105(1):65–75.
27. Wojciech Blonski, David S. Kotlyar, Kimberly A Forde. *Non-viral causes of hepatocellular carcinoma*. World Journal of Gastroenterology 2010; 16(29): 3603-15.
28. El-Serag HB, Rudolph KL. *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis*. Gastroenterology 2007;132(7):2557–76.
29. Leinninger GM. *Location, location, location: the CNS sites of leptin action dictate its regulation of homeostatic and hedonic pathways*. Int J Obes (Lond). 2009;33(suppl 2):S14–S17.
30. Myers MG Jr, Munzberg H, Leinninger GM, Leshan RL. *The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC*. Cell Metab. 2009;9:117–123.
31. Robertson SA, Leinninger GM, Myers MG Jr. *Molecular and neural mediators of leptin action*. Physiol Behav. 2008;94:637–642.
32. Ashwin PJ, Dilipbhai PJ. *Leptin and the cardiovascular system: a review*. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2007;2:100–109.
33. Imagawa K, Numata Y, Katsuura G, et al. *Structure-function studies of human leptin*. J Biol Chem. 1998;273:35245–35249.
34. Fruhbeck G. *Intracellular signalling pathways activated by leptin*. Biochem J. 2006;393:7–20.
35. Guo S, Liu M, Wang G, Torroella-Kouri M, Gonzalez-Perez RR. *Oncogenic role and therapeutic target of leptin signaling in breast cancer and cancer stem cells*. Biochim Biophys Acta. 2012;1825:207–222.
36. Tartaglia LA. *The leptin receptor*. J Biol Chem. 1997;272: 6093–6096.

37. Banks AS, Davis SM, Bates SH, Myers MG Jr. *Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor.* J Biol Chem. 2000;275:14563–14572.
38. Bjorbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. *Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor.* J Biol Chem. 1997;272:32686–32695.
39. Stahl N, Farruggella TJ, Boulton TG, Zhong Z, Darnell JE Jr, Yancopoulos GD. *Choice of STATs and other substrates specified by modular tyrosine-based motifs in cytokine receptors.* Science. 1995;267:1349–1353.
40. Marra F. *Leptin and liver fibrosis: a matter of fat.* Gastroenterology 2002;122:1529–32.
41. Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, et al. *Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals.* Hepatology 2001;34:288–97.
42. Cao Q, Mak KM, Ren C, et al. *Leptin stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human hepatic stellate cells: respective roles of the JAK/STAT and JAK-mediated H₂O₂-dependant MAPK pathways.* J Biol Chem 2004;279:4292–304.
43. Saxena NK, Titus MA, Ding X, et al. *Leptin as a novel profibrogenic cytokine in hepatic stellate cells: mitogenesis and inhibition of apoptosis mediated by extracellular regulated kinase (Erk) and Akt phosphorylation.* FASEB J 2004;18:1612–4.
44. Ikejima K, Takei Y, Honda H, et al. *Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat.* Gastroenterology 2002;122:1399–410.
45. Kikuko Hotta, Tohru Funahashi, Yuki Arita, et al. *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients.* Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000. 1595-1599.
46. Ruth E. Gimeneo, Lori D. Klamann. *Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances.* Current Opinion in Pharmacology. 2005. 122-128.

47. Pajvani UB, Scherer PE. *Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity*. Current Diabetes Reports. 2003. 207-213.
48. Barry J. Goldstein, Rosario Scalia. *Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004. 2563-2568
49. Trujillo ME, Scherer PE. *Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome*. Journal of Internal Medicine. 2005. 167-175.
50. Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, et al. *Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha*. Diabetes. 2006. 2562–2570.
51. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, et al. *Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway*. Experimental Cell Research. 2005. 99–109.
52. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. *Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin?* Hepatology. 2004. 46–54.
53. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al. *Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2008.412–421.
54. Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. *Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis*. Gut. 2005. 117-121.
55. Musso G, Gambino R, Biroli G, et al. *Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis*. American Journal of Gastroenterology. 2005. 2438–2446.
56. Eek Joong Park, Jun Hee Lee, Guan-Yi Yu, et al. *Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression*. National Institutes of Health. 22 de enero de 2010. 197-208.

57. Nan Jiang, Rongtong Sun, Qing Sun. *Leptin signaling molecular actions and drug target in hepatocellular carcinoma*. Dove Press Journal: Drug Design, Development and Therapy. 14 de noviembre 2014. 2295-2302.
58. Xiao-Feng Duan, Peng Tang, Qiang Li y Zhen-Tao Yu. *Obesity, adipokines and hepatocellular carcinoma*. International Journal of Cancer 133. 2013. 1776-1783.
59. Raffi Karagozian, Zoltán Derdák, György Baffy. *Obesity-associated mechanisms of hepatocarcinogenesis*. Metabolism Clinical and Experimental 2014. 607-6017