



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Παχυσαρκία και καρκίνος του νεφρού»

Κατσίκια Έλλη

Ειδικό Εκπαιδευτικό Προσωπικό ΠΕ25 ΣΧΟΛΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τζώρτζης Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Καρατζάς Αναστάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ζάχος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



“Obesity and kidney cancer”

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.:
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	8
1.1. Παχυσαρκία ορισμός	8
1.2. Αίτια της παχυσαρκίας	8
1.2.1. Γενετική και παχυσαρκία	9
1.2.2. Εξωγενείς αιτίες παχυσαρκίας	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ	13
2.1. Επιδημιολογία	13
2.2. Παράγοντες κινδύνου	15
2.2.1. Κάπνισμα	15
2.2.2. Παχυσαρκία	16
2.2.3. Αλκοόλ	16
2.2.4. Άσκηση	16
2.2.5. Υπέρταση	17
2.2.6. Χρόνια νεφρική νόσος και πέτρες στα νεφρά	17
2.2.7. Σακχαρώδης Διαβήτης	17
2.2.8. Περιβαλλοντικοί παράγοντες	18
2.2.8.1. Τριγλυροαιθυλένιο	18
2.2.8.2. Αριστολογικό οξύ	18
2.2.8.3. Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες	18
2.2.9. Γενετικοί παράγοντες	18
2.2.10. Άλλοι παράγοντες κινδύνου	19
2.3. Πρόληψη	19

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο	
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ	21
3.1. Επίδραση της παχυσαρκίας στον καρκίνο του νεφρού	21
3.2. Μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία με τον καρκίνο του νεφρού	24
3.2.1. Υποξία	24
3.2.2. Φλεγμονή	27
3.2.3. Αντίσταση στην ινσουλίνη	30
3.2.4. Αδιποκίνες και λιπώδης ιστός	32
3.2.4.1. Λεπτίνη	32
3.2.4.2. Αδιπονεκτίνη	33
3.2.5. Λιπαρά οξέα	34
3.3. Υποδοχείς που ενεργοποιούνται με πολλαπλασιαστική υπεροξισώματος (PPARs)	35
3.4. Υπερμεθυλίωση DNA, miRNAs και μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs)	36
 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	 40
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	 41

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι διάφορες μορφές καρκίνου αποτελούν συχνή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για την δημιουργία καρκίνου, όπως η προχωρημένη ηλικία, το προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, ορισμένοι τύποι ιογενών λοιμώξεων, η έκθεση σε ακτινοβολία και ορισμένες χημικές ουσίες, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, και η παχυσαρκία. Όλο και περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν το ρόλο της παχυσαρκίας στην έναρξη και την εξέλιξη διαφόρων καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος των νεφρών.

Σκοπός: Σκοπός της παρακάτω εργασίας, είναι να μελετηθεί, με ποιους μηχανισμούς η παχυσαρκία ευθύνεται για τον καρκίνο του νεφρού. Εάν ευθύνεται το φύλο, εάν υπάρχει γεωγραφική κατανομή της πάθησης και πως μπορεί να προληφθεί η καρκινογένεση σε παχύσαρκα άτομα. Επίσης να μάθουμε τις θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν σε παχύσαρκα άτομα με καρκίνο του νεφρού.

Υλικό/Μέθοδος: Η μεθοδολογία, που ακολουθήθηκε, είναι η βιβλιογραφική επισκόπηση, για την υλοποίηση της αρχικά έγινε αναζήτηση σε επιλεγμένους ιστότοπους, μηχανές αναζήτησης με σχετικό αντικείμενο, όπως Google Scholar, pub med, Medline, έγινε η συγκέντρωση του σχετικού υλικού, (αναφορών, μελετών και δημοσιευμένων άρθρων), που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη της εργασίας.

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με τη σύγχρονη επιστημονική βιβλιογραφία, η παχυσαρκία ευθύνεται για την εμφάνιση καρκίνου του νεφρού και είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο και την γεωγραφική κατανομή. Τα μέτρα ελέγχου του βάρους είναι απαραίτητα για την πρόληψη του καρκίνου των νεφρών.

Λέξεις-Κλειδιά: παχυσαρκία, νεφρά, καρκίνος, καρκίνος των νεφρών

ABSTRACT

Introduction: The various forms of cancer are a frequent cause of morbidity and mortality. There are many risk factors for developing cancer, including advanced age, a personal or family history of cancer, certain types of viral infections, exposure to radiation and certain chemicals, smoking, alcohol consumption, and obesity. A growing body of evidence suggests a role for obesity in the initiation and progression of various cancers, including renal cell carcinoma.

Purpose: The purpose of the following work is to study, by which mechanisms obesity is responsible for kidney cancer. If gender is responsible, if there is a geographical distribution of the condition and how carcinogenesis in obese people can be prevented. Also to learn the treatment options available to obese people with kidney cancer.

Material/Method: The methodology followed is the bibliographic review, for its implementation a search was initially made on selected websites, search engines with a relevant subject, such as Google Scholar, pub med, Medline, the collection of the relevant material, (references , studies and published articles), which was used for the development of the work.

Conclusions: According to modern scientific literature, obesity is responsible for the occurrence of kidney cancer and is independent of age, gender and geographic distribution. Weight control measures are essential to prevent kidney cancer.

Key words: *obesity, kidney, cancer, kidney cancer*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι καρκίνοι αποτελούν συχνή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για όγκους, όπως η προχωρημένη ηλικία, το προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, ορισμένοι τύποι ιογενών λοιμώξεων, η έκθεση σε ακτινοβολία και ορισμένες χημικές ουσίες, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και η παχυσαρκία. Όλο και περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν το ρόλο της παχυσαρκίας στην έναρξη και την εξέλιξη διαφόρων καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος των νεφρών. Δεδομένου ότι οι όγκοι απαιτούν ενέργεια για την ανεξέλεγκτη ανάπτυξή τους, φαίνεται εύλογο ότι η έναρξη και η ανάπτυξή τους σχετίζεται με τη δυσρύθμιση του μεταβολισμού των κυττάρων. Έτσι, κάθε κατάσταση που χαρακτηρίζεται από πρόσληψη υπερβολικής ενέργειας και θρεπτικών συστατικών μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη διαφόρων καρκίνων. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που προάγουν την ανάπτυξη νεφρικού καρκινώματος, όπως η υποξία, η φλεγμονή, η αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερβολικός λιπώδης ιστός και λιποκίνες και άλλα (Rahib et al., 2014; Bray et al., 2014).

Σύμφωνα με εκτιμήσεις του ΠΟΥ (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας), περίπου 35 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από καρκίνο. Ο καρκίνος του νεφρού είναι ένας κοινός κακοήθης όγκος του ουροποιητικού συστήματος, ο οποίος αποτελεί περίπου το 2-3% των κακοήθων νεοπλασμάτων των ενηλίκων (Iabochka et al., 2016). Τα τελευταία 20 χρόνια, η συχνότητα του καρκίνου των νεφρών έχει αυξηθεί σημαντικά με περίπου 2% αύξηση ετησίως (Ljungberg et al., 2015). Επιδημιολογικές έρευνες έχουν τεκμηριώσει ότι οι εμφανίσεις του καρκίνου του νεφρού διαφοροποιούνται σε περιοχές και εθνότητες, με την υψηλότερη επίπτωση στη Βόρεια Αμερική (Chow et al., 2010).

Το υπερβολικό βάρος/ παχυσαρκία έχει γίνει το σημαντικότερο πρόβλημα δημόσιας υγείας που προκαλεί τόσο τις ανεπτυγμένες όσο και τις αναπτυσσόμενες χώρες. (Januszek et al., 2014). Έχει αναφερθεί ευρέως ότι το υπέρβαρο/ παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου των νεφρών, που αποδίδεται σε μη φυσιολογική έκκριση λιποκινών, αντίσταση στην ινσουλίνη, υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων μεταξύ υπέρβαρων/ παχυσαρκών ατόμων (Danhe et al., 2014).

Οι Bergstrom et al., (2001), ανέφεραν ότι οι κίνδυνοι για καρκίνο των νεφρών που σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι ίσοι μεταξύ ανδρών και γυναικών, ενώ οι Wang et al (2014), βρήκαν χαμηλότερο κίνδυνο στους άνδρες από τις γυναίκες.

Η εργασία που ακολουθεί αναπτύσσεται σε τρία κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στην παχυσαρκία, το δεύτερο κεφάλαιο αναφέρεται στον καρκίνο και στους παράγοντες κινδύνου, το τρίτο και τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας αναπτύσσει την σχέση της παχυσαρκίας με τον καρκίνο του νεφρού. Η εργασία κλείνει με τα συμπεράσματα και την βιβλιογραφία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1.1. Παχυσαρκία ορισμός

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ – WHO, 2019) παχυσαρκία είναι μια παθολογική κατάσταση, που ορίζεται ως η δυσανάλογη αποθήκευση λίπους στο σώμα που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την υγεία. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται παγκοσμίως και θεωρείται πλέον κρίσιμο ζήτημα δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ΠΟΥ (2016), υπάρχουν λίγο λιγότεροι από 2 δισεκατομμύρια υπέρβαροι ενήλικες στον κόσμο. Περισσότερα από 600 εκατομμύρια από αυτά θεωρούνται παχύσαρκα. Περίπου το 40% των ενηλίκων ήταν υπέρβαροι το 2016 και λίγο λιγότερο από το 15% ήταν παχύσαρκοι. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει τριπλασιαστεί μεταξύ 1975 και 2016. Εάν η τάση συνεχίσει να αυξάνεται, υπολογίζεται ότι σχεδόν το ένα τρίτο του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού θα είναι υπέρβαροι και πάνω από 1 δισεκατομμύριο θα είναι παχύσαρκοι μέχρι το 2025. Η παχυσαρκία μετριέται χρησιμοποιώντας το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) που υπολογίζεται διαιρώντας το βάρος του ατόμου σε κιλά με το τετραγωνικό του ύψος σε μέτρα. Ένας ΔΜΣ 30 ή μεγαλύτερος υποδηλώνει παχυσαρκία και παρόλο που ο ΔΜΣ είναι μια πολύ χρήσιμη μέθοδος αρχικής αξιολόγησης για τη διάγνωση της παχυσαρκίας, δεν είναι ιδιαίτερα ακριβής. Δεν αντικατοπτρίζει πάντα τον βαθμό αποθήκευσης λίπους του ατόμου με μεγάλη βεβαιότητα. Ο ΠΟΥ αναγνωρίζει αυτόν τον περιορισμό και συνιστά τη χρήση του μόνο ως εργαλείο διαλογής. Η παχυσαρκία συνεπάγεται τεράστια οικονομική επιβάρυνση στα ήδη εκτεταμένα συστήματα υγείας σε πολλές χώρες. Το οικονομικό κόστος της παχυσαρκίας στην Αγγλία αναμένεται να κυμαίνεται μεταξύ 3,3 και 3,7 δισεκατομμυρίων λιρών με ένα επιπλέον κόστος 3-3,7 δισεκατομμυρίων λιρών για τη θεραπεία υπέρβαρων ατόμων (Wilding, 2012).

1.2. Αίτια της παχυσαρκίας

Αίτια της παχυσαρκίας, είναι η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, γενετικοί παράγοντες, ασθένειες, φάρμακα, ατομικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες και περιβαλλοντικοί παράγοντες (Wilding, 2012).

1.2.1. Γενετική και παχυσαρκία

Η γενετική προδιάθεση για παχυσαρκία μπορεί να είναι πολυγονιδιακή, μονογονιδιακή ή συνδρομική. Η πιο γνωστή μονογονική πάθηση που προκαλεί παχυσαρκία είναι η ανεπάρκεια του υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 MC4 λόγω πολυμορφισμού που επηρεάζει το χρωμόσωμα 18. Άλλες μονογονικές αιτίες παχυσαρκίας περιλαμβάνουν: μεταλλάξεις προ-οπιο-μελανοκορτίνης (*POMC*) και ανεπάρκεια προκονβερτάσης (*PC1/2*) (Ανεπάρκεια *SIM1*, μεταλλάξεις *NTRK2/BDNF*, μεταλλάξεις *SH2B1*, καταστολέας κινάσης του Ras 2 (μεταλλάξεις *KSR2*, μετάλλαξη στο γονίδιο *TUB* (πρωτεΐνη που μοιάζει με κοιλιά) και γονίδιο καρβοξυπεπτιδάσης (*CPE*) (Thaker, 2017).

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη, που καθοδηγείται από λιποκύτταρα, δρα στον υποθάλαμο για να προκαλέσει κορεσμό και για να μειώσει την πρόσληψη τροφής. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια λεπτίνης αναπτύσσουν σοβαρή παχυσαρκία λόγω της αυξημένης πρόσληψης τροφής· κυρίως λόγω έλλειψης κορεσμού και μειωμένης κατανάλωσης ενέργειας (Heymsfield et al., 1999).

Άλλα σύνδρομα που οδηγούν σε παχυσαρκία είναι : σύνδρομο Prader-Willi, σύνδρομο Laurence-moon-Beidl, σύνδρομο Cohen, κληρονομική οστεοδυστροφία Albright και Borjeson Forssman Lehmann. Ωστόσο, ο ακριβής μοριακός μηχανισμός που προκαλεί αύξηση βάρους στα περισσότερα από αυτά παραμένει ασαφής (Webb et al., 1995).

1.2.2. Εξωγενείς αιτίες παχυσαρκίας

Προβλήματα υγείας και φάρμακα

Ενδοκρινολογικές παθήσεις συμβάλουν στην παχυσαρκία. Ασθένειες όπως η νόσος του Cushing και η υπολειτουργία του θυρεοειδούς μπορεί να οδηγήσουν σε παχυσαρκία. Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί επίσης να συμβάλει στην παχυσαρκία (Legro, 2012).

Φάρμακα που συμβάλουν στην ταχεία αύξηση βάρους, είναι τα στεροειδή και τα αντικαταθλιπτικά. Οι Wharton et al. (2018) αναφέρουν ότι αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένου του λιθίου, της κλοζαπίνης, της κουετιαπίνης και της αλοπεριδόλης, έχουν μεγαλύτερη επίδραση στην αύξηση βάρους από άλλα. Το 30% έως σχεδόν το 90% των ασθενών που λαμβάνουν κλοζαπίνη θα πάρουν βάρος και έως το ένα τρίτο των ασθενών που λαμβάνουν ολανζαπίνη θα δουν αύξηση του σωματικού τους βάρους. Το λίθιο σχετίζεται με μικρότερη αλλά σημαντική αύξηση βάρους έως και 10 κιλά.

Επιπλέον, πολλά αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών όπως η αμιτριπτυλίνη προκαλούν μέση αύξηση βάρους 0,5->7,0 kg και η

νορτριπυλίνη, μέση αύξηση έως και 4 kg και MOAIs όπως η φαινελζίνη και ορισμένοι SSRI όπως η Citalopram, μέση αύξηση βάρους 0,1-7 kg (Wharton et al., 2018).

Επίσης, φάρμακα που μειώνουν τη γλυκόζη, όπως η ινσουλίνη, οι σουλφονουλουρίες και οι θειαζολιδινεδιόνες και ορισμένα αντιυπερτασικά όπως η κλονιδίνη και η ατενολόλη μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση βάρους (Wilding, 2001).

Ατομικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες

Τρεις κύριοι παράγοντες συμβάλλουν στην ενεργειακή δαπάνη. Ο πρώτος είναι ο βασικός μεταβολικός ρυθμός (BMR), ο οποίος είναι η ενέργεια που απαιτείται για τη διατήρηση του φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού σε κατάσταση ηρεμίας. Επιπλέον, απαιτείται ενέργεια για τη διάσπαση της τροφής και τέλος υπάρχει η ενέργεια που απαιτείται για κάθε σωματική δραστηριότητα. Τόσο η πρόσληψη θερμίδων όσο και η ενεργειακή δαπάνη ελέγχονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτό περιλαμβάνει διαφορετικούς νευροδιαβιβαστές και πολύπλοκους μηχανισμούς μέσα στον υποθάλαμο για να προκαλέσουν είτε κορεσμό είτε πείνα (Wilding, 2001).

Έχει αποδειχθεί, ότι όποιο ρόλο και αν παίζει η γενετική προδιάθεση στην αύξηση του σωματικού βάρους, η παχυσαρκία θα συμβεί μόνο εάν βοηθά και το περιβάλλον, όπως συχνά γεύματα με υψηλές θερμίδες και η καθιστική ζωή. Το περιβάλλον είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην απότομη αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας τα τελευταία χρόνια (Nguyen & El-Serag, 2010).

Κατά την εξέταση περιβαλλοντικών παραγόντων, οι θεμελιώδεις παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση της παχυσαρκίας είναι οι αλλαγές στην ποσότητα και την ποιότητα της τροφής στη διατροφή (ενεργειακή πυκνότητα) και οι αλλαγές στο επίπεδο της ενεργειακής δαπάνης όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα που πραγματοποιούνται από τον πληθυσμό. Ο πλεονασμός και η εύκολη πρόσβαση σε μια ποικιλία διατροφής από υψηλή θερμιδική αξία, πλούσια σε λίπος και επεξεργασμένους υδατάνθρακες είναι ένας κρίσιμος παράγοντας στην αύξηση της παχυσαρκίας (Nguyen & El-Serag, 2010).

Στη Βρετανία, έχει σημειωθεί σημαντική αύξηση της ποσότητας λίπους στη διατροφή κατά περισσότερο από 50% τα τελευταία 50 χρόνια. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα της ενεργειακής δαπάνης όσον αφορά τη σωματική δραστηριότητα έχουν μειωθεί σημαντικά την ίδια περίοδο με λιγότερες χειρωνακτικές εργασίες και την ευρεία χρήση των αυτοκινήτων ως μέσου μεταφοράς. Η οδήγηση αυτοκινήτου και ο χρόνος που αφιερώνεται στην παρακολούθηση τηλεόρασης συσχετίζονται σημαντικά με την αύξηση της παχυσαρκίας. Ο χρόνος παρακολούθησης τηλεόρασης προκαλεί ανησυχία για τα παιδιά, καθώς συμβάλλει στην αύξηση του επιπολασμού της παιδικής παχυσαρκίας. Επιπλέον, τα στοιχεία δείχνουν ότι η οικονομική προσιτότητα και η σχετική δυνατότητα

απόκτησης διαφορετικών προϊόντων διατροφής επηρεάζουν σαφώς την κατανάλωση τροφίμων (Holsten, 2008).

Η παχυσαρκία, αν και παρατηρείται κυρίως στις οικονομικά προνομιούχες δυτικές χώρες, είναι πιο διαδεδομένη σε άτομα από χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά στη διατροφή σε αυτές τις ομάδες και στη μειωμένη σωματική δραστηριότητα, ειδικά με την παλινδρόμηση στα συνήθη χειρωνακτικά επαγγέλματα. Μια συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε το 2007 (Wang & Beydoun), έδειξε ότι οι εθνικές μειονότητες και οι ομάδες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου στις Ηνωμένες Πολιτείες επηρεάζονται περισσότερο από την παχυσαρκία σε όλες τις ηλικίες. Το 2003, οι εθνικές μειονότητες είχαν υψηλότερο επιπολασμό της παχυσαρκίας από τους λευκούς κατά σχεδόν 10% (76,1 τοις εκατό έναντι 64,2 τοις εκατό). Αυτές οι διαφορές αναγνωρίστηκαν περισσότερο στους άνδρες παρά στις γυναίκες.

Οι Dinsa et al., (2012), σε μια συστηματική ανασκόπηση διαφορετικών μελετών που εξέταζε τη σχέση μεταξύ της κοινωνικοοικονομικής τάξης και της παχυσαρκίας στις αναπτυσσόμενες χώρες έδειξε ότι σε χώρες χαμηλού εισοδήματος, τα άτομα με υψηλότερο εισόδημα ή/και υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης είναι πιο πιθανό να είναι υπέρβαρα. Στις αναπτυσσόμενες χώρες με υψηλότερο εισόδημα, η συσχέτιση που σημειώθηκε προηγουμένως γίνεται μικτή για τους άνδρες και σχεδόν ανύπαρκτη για τις γυναίκες. Η παιδική παχυσαρκία φαίνεται να επηρεάζει κυρίως την ανώτερη κοινωνικοοικονομική τάξη στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Μια σαφής πιθανή εξήγηση γι' αυτό, θα ήταν η έλλειψη τροφίμων σε χώρες χαμηλού εισοδήματος που οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη τροφής μεταξύ των οικογενειών με χαμηλό εισόδημα. Επιπλέον, αυτά τα άτομα είναι πιθανό να είναι σωματικά δραστήρια συμμετέχοντας σε χειρωνακτική εργασία. Αντίθετα, οι πλούσιοι είναι πιο επιρρεπείς στην παχυσαρκία λόγω της προσβασιμότητας σε υπερβολική τροφή και της λιγότερης συμμετοχής σε χειρωνακτικά επαγγέλματα. Είναι επίσης κοινό σε πολλούς πολιτισμούς να θεωρούν την παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος ως σημάδι ευμάρειας. Αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες χώρες με υψηλότερο εισόδημα, η πρόσβαση σε υγιεινά τρόφιμα γίνεται ο κινητήριος παράγοντας που διαφοροποιεί τους περισσότερους από τους λιγότερο εύπορους. Τα υγιεινά τρόφιμα με χαμηλή ενεργειακή πυκνότητα (π.χ. δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα και λαχανικά) πιθανότατα δεν θα είναι οικονομικά προσιτά για τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική ομάδα, οδηγώντας έτσι στην κατανάλωση μιας οικονομικά προσιτής, λιγότερο υγιεινής και πιο ενεργειακής πυκνότητας διατροφής, όπως φαίνεται σε μια μελέτη του 2011 στο αγροτική Νότια Αφρική που συνέκρινε τις τιμές ορισμένων από τα κοινά καταναλωμένα τρόφιμα και ανέφερε ότι οι πιο υγιεινές δίαιτες κοστίζουν έως και 60% περισσότερο από τις λιγότερο υγιεινές επιλογές (Temple et al., 2011).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η επίδραση του εργασιακού περιβάλλοντος στον επιπολασμό της παχυσαρκίας είναι ένας ακόμη παράγοντας παχυσαρκίας. Οι πολλές ώρες εργασίας μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένο ΔΜΣ λόγω μειωμένου χρόνου για άσκηση και σωματική δραστηριότητα. Μπορεί επίσης να οδηγήσει σε κατανάλωση έτοιμων και επεξεργασμένων γευμάτων (Kim et al., 2016).

Οι πολλές ώρες εργασίας μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες ώρες ύπνου και να συμβάλουν στην παχυσαρκία. Μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης στο Χονγκ Κονγκ, η οποία περιελάμβανε περισσότερους από 4700 συμμετέχοντες με περίπου 49% άνδρες και 51% γυναίκες, έδειξε ότι αυξημένος αριθμός ωρών εργασίας και λιγότερες ώρες ύπνου συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένο ΔΜΣ. άτομα που εργάστηκαν περισσότερες από 9 ώρες είχαν τον υψηλότερο ΔΜΣ και την υψηλότερη περίμετρο μέσης ($r=0,084$, $P<0,001$). Αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε την εικαζόμενη σχέση μεταξύ των ωρών εργασίας, της έλλειψης ύπνου και της παχυσαρκίας (Ko et al., 2006).

Τέλος, ο ρόλος των κοινωνικών δικτύων και η επίδραση των συνομηλίκων στην αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας δεν μπορεί να αγνοηθεί. Αυτό εξετάστηκε σε μια μελέτη που εξέτασε ένα κοινωνικό δίκτυο περισσότερων από 12.000 ατόμων από τη μελέτη Framingham Heart Study για να εξετάσει την επίδραση της αύξησης βάρους στο δίκτυο φίλων, συντρόφου και οικογένειας ενός ατόμου. Είναι ενδιαφέρον ότι ο κίνδυνος αύξησης βάρους ενός ατόμου αυξάνεται κατά περισσότερο από 50% εάν ένας φίλος γίνει παχύσαρκος και κατά περισσότερο από 30% εάν ο σύντροφος είναι παχύσαρκος (Cristakis & Fowler, 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ

2.1. Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του νεφρού αναπτύσσεται από το νεφρικό παρέγχυμα. Τα διαυγή νεφρικά καρκινώματα αντιπροσωπεύουν περίπου το 70% των περιπτώσεων καρκίνου του νεφρού στους ενήλικες (Gansler et al., 2018).

Τα κύρια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του νεφρού είναι οι μεγάλες γεωγραφικές και χρονικές διακυμάνσεις στα ποσοστά επίπτωσης. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν το κάπνισμα, η παχυσαρκία, το ιστορικό υπέρτασης και χρόνιες νεφρικές παθήσεις (Gansler et al., 2018).

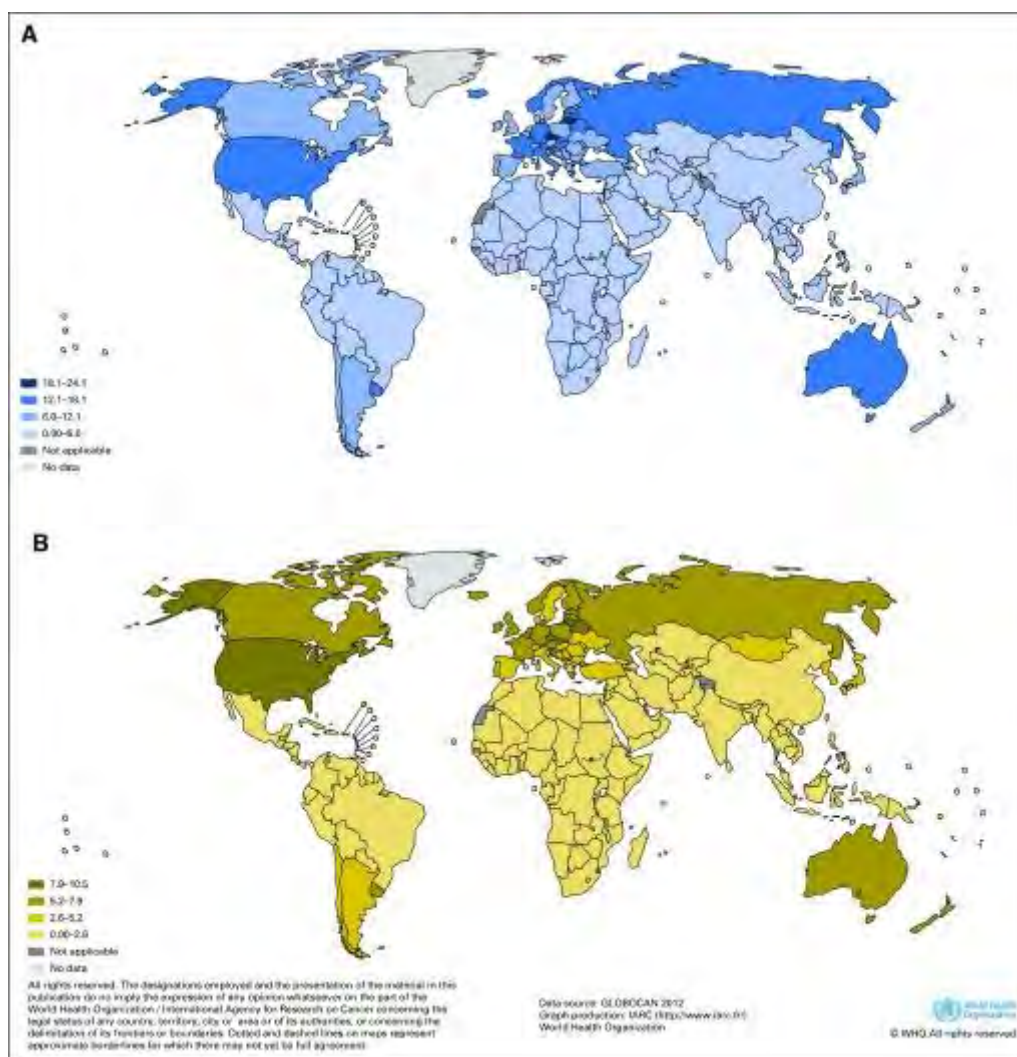
Ο καρκίνος του νεφρού είναι ο 13ος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας το 2,4% όλων των καρκίνων, με περισσότερες από 330.000 νέες περιπτώσεις να διαγιγνώσκονται ετησίως. Κατατάσσεται υψηλότερα στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική, την Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία και την Ιαπωνία, όπου είναι κατά μέσο όρο ο 7ος πιο συχνός καρκίνος (International Agency for Research on Cancer, 2012).

Τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του νεφρού αυξάνονται σταθερά με την ηλικία, με κορύφωση της επίπτωσης περίπου στην ηλικία των 75 ετών. Σε όλο τον κόσμο, περίπου οι μισές περιπτώσεις διαγιγνώσκονται πριν από την ηλικία των 65 ετών (Znaor et al., 2015).

Η συχνότητα του καρκίνου του νεφρού είναι διπλάσια στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Αυτό το μοτίβο έχει αναφερθεί επανειλημμένα με την πάροδο του χρόνου, σε χώρες και ανά ηλικιακές ομάδες, και μέχρι στιγμής έχει παραμείνει ανεξήγητο. Η σταθερότητα της αναλογίας των φύλων δείχνει ότι οι βιολογικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών, παρά οι διαφορές στον τρόπο ζωής, όπως το κάπνισμα, είναι πιθανό να ευθύνονται για μεγάλο μέρος των ανισοτήτων επίπτωσης (International Agency for Research on Cancer, 2012).

Επίσης, υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις στα ποσοστά επίπτωσης σε όλο τον κόσμο, με τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης σε επίπεδο χώρας να βρίσκονται στην Τσεχική Δημοκρατία (ποσοστό ηλικίας, 21,9/100.000 στους άνδρες) και στη Λιθουανία (ποσοστό ηλικίας, 18,7/100.000 στους άνδρες). Τα ποσοστά επίπτωσης είναι μικρότερα από 2/100.000 σε χώρες χαμηλού κινδύνου, όπως η Κίνα, η Ταϊλάνδη και οι αφρικανικές χώρες (Εικόνα 1). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα ποσοστά επίπτωσης είναι υψηλότερα στους μαύρους άνδρες (ποσοστό ηλικίας, 15,6/100.000) από ό,τι στους λευκούς άνδρες (ποσοστό ηλικίας, 14,0/100.000). Οι Ισπανόφωνοι και οι μη Ισπανοί εμφανίζουν παρόμοια ποσοστά. Οι Ινδιάνοι της Αμερικής στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν ενδιάμεσα ποσοστά (ποσοστό ηλικίας, 10,9/100.000 στους άνδρες), ενώ οι Ασιάτες στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν

χαμηλά ποσοστά επίπτωσης (ποσοστό ηλικίας, 6,4/100.000 στους άνδρες). Στην Ευρώπη, έχουν περιγραφεί μεγάλες περιφερειακές διακυμάνσεις εντός της χώρας σε ορισμένες χώρες, ιδίως στη Γερμανία (υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης στις ανατολικές περιοχές της χώρας) και στην Ιταλία (υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης στο βορρά) (Scelo et al., 2017; Li et al., 2015)



Εικόνα 1. Διεθνείς διακυμάνσεις στις εθνικές εκτιμήσεις των ποσοστών για την ηλικία εμφάνισης καρκίνου του νεφρού ανά 100.000 για (Α) άνδρες και (Β) γυναίκες. Για τους άνδρες και τις γυναίκες χωριστά, οι χώρες χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες με σταθερά διαστήματα ποσοστού επίπτωσης. Αναπαράγεται με άδεια από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο.

Πηγή : International Agency for Research on Cancer, 2012

Τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του νεφρού έχουν αυξηθεί παγκοσμίως από τη δεκαετία του 1970. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα ποσοστά ήταν 8,0/100.000 στους άνδρες το 1975 και αυξήθηκαν σταθερά για να φτάσουν τα 13,4/100.000 το 2012. Η μέση ετήσια ποσοστιαία αύξηση είναι περίπου 2% έως 3% στις περισσότερες χώρες. Μόνο η Αυστρία και η Πολωνία έχουν αναφέρει σημαντικά μειούμενα ποσοστά από τις αρχές της δεκαετίας του 2000. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το ποσοστό των περιπτώσεων καρκίνου του νεφρού αυξήθηκε από 45% τη δεκαετία του 1970 σε 54% τη δεκαετία του 1990, αν και έχουν παρατηρηθεί τάσεις προς αυξημένη επίπτωση σε όλα τα στάδια (Hock et al., 2002; Lipworth et al., 2011).

Οι διεθνείς διακυμάνσεις στη θνησιμότητα ακολουθούν το πρότυπο επίπτωσης, με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στην Τσεχική Δημοκρατία (9,1/100.000 στους άνδρες) και στις χώρες της Βαλτικής. Τα ποσοστά θνησιμότητας είναι σταθερά παγκοσμίως από τη δεκαετία του 1990. Τα τελευταία χρόνια, έχει παρατηρηθεί μείωση της θνησιμότητας στις περισσότερες χώρες, με αξιοσημείωτη εξαίρεση τη Βραζιλία, την Κροατία, την Ελλάδα, την Ιρλανδία, την Πορτογαλία και τη Σλοβενία, όπου τα ποσοστά συνέχισαν να αυξάνονται. Γενικά, η θνησιμότητα φαίνεται να μειώνεται ταχύτερα στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η μείωση της θνησιμότητας είναι πιο έντονη για τους μαύρους ασθενείς και τα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ των μαύρων ασθενών έχουν παραμείνει χαμηλότερα από αυτά των λευκών ασθενών από τη δεκαετία του 1970 (Lipworth et al., 2011).

2.2. Παράγοντες κινδύνου

2.2.1. Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί τον πρώτο καρκινογόνο παράγοντα, για τα νεφρά από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο και το Υπουργείο Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών των Ηνωμένων Πολιτειών (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012; US Department of Health and Human Services, 2014). Το μέγεθος της επίδρασης στον κίνδυνο καρκίνου του νεφρού είναι μέτριο, με περίπου 30% αυξημένο κίνδυνο στους σημερινούς καπνιστές και 15% αυξημένο κίνδυνο στους πρώην καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Τα επιδημιολογικά στοιχεία για τον αιτιολογικό ρόλο του καπνίσματος περιλαμβάνουν μια σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ του κινδύνου και της ποσότητας καπνού που καπνίζεται την ημέρα, καθώς και μειωμένο κίνδυνο με την αύξηση των ετών διακοπής του καπνίσματος. Στις ανεπτυγμένες χώρες, υπολογίζεται ότι το 6% των θανάτων από καρκίνο του νεφρού είναι αποτέλεσμα του καπνίσματος (Hunt et al., 2005; Dy et al., 2017).

2.2.2. Παχυσαρκία

Η συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του κινδύνου καρκίνου του νεφρού έχει αναφερθεί εκτενώς σε μελέτες. Ο υψηλός ΔΜΣ εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 26% των περιστατικών καρκίνου του νεφρού παγκοσμίως (Arnold et al., 2012).

Το σωματικό λίπος έχει επίσης αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας την περίμετρο μέσης και την αναλογία μέσης-ισχίου. Τα αποτελέσματα ήταν ίδια σε όλες τις μελέτες, καταδεικνύοντας σημαντική αύξηση του κινδύνου με την αύξηση της περιφέρειας μέσης και της αναλογίας μέσης-ισχίου. Επίσης, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το όφελος της απώλειας βάρους ή/και της μακροπρόθεσμης σταθεροποίησης του χαμηλότερου ΔΜΣ σε σχέση με τον κίνδυνο καρκίνου του νεφρού (Stevens et al., 2015).

2.2.3. Αλκοόλ

Έχουν δημοσιευθεί, αρκετές μετα-αναλύσεις και μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου για καρκίνο του νεφρού. Όλες οι μελέτες ανέφεραν μειωμένο κίνδυνο στους πότες σε σύγκριση με εκείνους που δεν έπιναν ή που έπιναν ελαφρά. Οι πότες έχουν συνήθως 20% μείωση του κινδύνου σε σύγκριση με όσους δεν πίνουν και που πίνουν ελαφριά. Καθώς δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης μη αλκοολούχων ποτών, ούτε της συνολικής πρόσληψης υγρών και του κινδύνου καρκίνου του νεφρού, και επειδή η επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ δεν διαφέρει ανά τύπο αλκοολούχου ποτού, η έκθεση στην αιθανόλη πιθανότατα έχει μηχανιστικό ρόλο. Η υπερινσουλιναμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη γενικά έχουν συσχετιστεί με κίνδυνο καρκίνου του νεφρού. Η κατανάλωση αλκοόλ έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και θα μπορούσε να συσχετιστεί με μείωση του κινδύνου καρκίνου των νεφρών μέσω αυτής της έμμεσης οδού (Deckers et al., 2014; Häggström et al., 2013).

2.2.4. Άσκηση

Η σωματική δραστηριότητα έχει συσχετιστεί με μέτρια μείωση του κινδύνου σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση ερευνών (Behrens et al., 2013). Κατά την εξέταση όλων των τύπων σωματικών δραστηριοτήτων, η υψηλότερη κατηγορία δραστηριότητας είχε 13% μειωμένο κίνδυνο σε σύγκριση με τη χαμηλότερη κατηγορία. Ομοίως, μια μεγάλη συγκεντρωτική ανάλυση μελετών κοόρτης ανέφερε μειωμένο κίνδυνο που σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας στον ελεύθερο χρόνο (Moore et al., 2016). Η καθιστική ζωή, όπως μετριέται με τον χρόνο που αφιερώνετε στην

καθιστή θέση, δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του νεφρού (George et al., 2011). Το πώς η σωματική δραστηριότητα μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο καρκίνου των νεφρών είναι ασαφές και η σωματική δραστηριότητα ως παράγοντας κινδύνου που είναι ανεξάρτητος από το υπερβολικό σωματικό βάρος και την υπέρταση δεν έχει αποδειχθεί (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2015).

2.2.5. Υπέρταση

Η υπέρταση, αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για καρκίνο των νεφρών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το ιστορικό υπέρτασης έχει υπολογιστεί ότι διπλασιάζει τον κίνδυνο καρκίνου του νεφρού σε λευκούς ασθενείς και τριπλασιάζει τον κίνδυνο στους μαύρους ασθενείς (Colt et al., 2011).

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του νεφρού, αλλά είναι δύσκολο να διαχωριστεί η επίδραση της πάθησης από την επίδραση της θεραπείας. Η υπέρταση φαίνεται επίσης να μην έχει σχέση με την παχυσαρκία αυξάνοντας τον κίνδυνο καρκίνου του νεφρού, με αθροιστική επίδραση μεταξύ των ατόμων που παρουσιάζουν και τις δύο καταστάσεις. Αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη περιγραφεί επαρκώς, η νεφρική βλάβη, η υποξία ή η φλεγμονή που προκαλείται από την υπέρταση μπορεί να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο (Mennumi et al., 2014).

2.2.6. Χρόνια νεφρική νόσος και πέτρες στα νεφρά

Η χρόνια νεφρική νόσος αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του νεφρού διπλάσια έως τριπλάσια. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η αύξηση του κινδύνου είναι πιο έντονη στους μαύρους από ό,τι στους λευκούς Αμερικανούς, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης σε μαύρους ασθενείς, δεδομένου ότι η χρόνια νεφρική νόσος είναι επίσης πιο διαδεδομένη σε μαύρους ασθενείς (Lipworth et al., 2012).

2.2.7. Σακχαρώδης Διαβήτης

Η συσχέτιση μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη και του κινδύνου καρκίνου του νεφρού έχει αξιολογηθεί σε πολλές προοπτικές μελέτες κοόρτης, με ορισμένες ενδεικτικές ενδείξεις ανεξάρτητης βιολογικής επίδρασης από συννοσηρότητες του διαβήτη, όπως η παχυσαρκία και η υπέρταση (Harding et al., 2015).

2.2.8. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

2.2.8.1. Τριχλωροαιθυλένιο

Το τριχλωροαιθυλένιο είναι κυρίως γνωστό για τη χρήση του ως καθαριστικό μετάλλων και απολιπαντικό. Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο ταξινόμησε την επαγγελματική έκθεση στο τριχλωροαιθυλένιο ως καρκινογόνο για τον άνθρωπο, βασιζόμενος σε ένα σύνολο επαρκών στοιχείων ότι αυτή η χημική ουσία προκαλεί καρκίνο των νεφρών. Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση για το θέμα υπολόγισε ότι η επαγγελματική έκθεση στο τριχλωροαιθυλένιο προσδίδει 30% έως 40% επιπλέον κίνδυνο καρκίνου του νεφρού. Τα επίπεδα χαμηλότερα από αυτά που βρέθηκαν σε επαγγελματικό περιβάλλον δεν έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με καρκίνο του νεφρού (Karami et al., 2012).

2.2.8.2. Αριστολοχικό οξύ

Οι χρόνιες και οξείες εκθέσεις στο αριστολοχικό οξύ έχουν συνδεθεί με τη βαλκανική ενδημική νεφροπάθεια και τα καρκινώματα του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος (Debelle et al., 2008). Η έκθεση προέρχεται από την κατάποση των φυτών *Aristolochia*, είτε ακούσια μέσω μόλυνσης των τροφίμων (χρόνια έκθεση) είτε σκόπιμα ως φυτικά παραδοσιακά φάρμακα (οξεία έκθεση). Πιο πρόσφατα διατυπώθηκε η υπόθεση ότι αυτή η νεφρική τοξική ουσία θα μπορούσε επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων, καθώς βρέθηκαν τυπικές υπογραφές μετάλλαξης και συγκεκριμένα προϊόντα προσθήκης DNA σε ασθενείς που διαγνώστηκαν στη Ρουμανία (Turesky et al., 2016).

2.2.8.3. Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες

Άλλες περιβαλλοντικές εκθέσεις, όπως η εξωτερική ατμοσφαιρική ρύπανση, τα φυτοφάρμακα, το αρσενικό στο πόσιμο νερό και ο μόλυβδος, εξετάστηκαν σε αρκετές μελέτες, οι οποίες κατέδειξαν ενδεικτικά αλλά όχι οριστικά στοιχεία συσχέτισης με τον κίνδυνο καρκίνου των νεφρών-νεφρικού παρεγχύματος (Saint-Jacques et al., 2018).

2.2.9. Γενετικοί παράγοντες

Η πλειονότητα των περιπτώσεων καρκίνου του νεφρού είναι σποραδικές, με μόνο το 3% έως 5% να εμφανίζεται σε οικογενειακό πλαίσιο. Το σύνδρομο Von Hippel-Lindau είναι το πιο κοινό

γενετικό σύνδρομο που σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου καρκίνου του νεφρού και αποτελεί περίπου το 1% των νεφρικών καρκινωμάτων. Κοινές γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με τον κίνδυνο καρκίνου του νεφρού ανακαλύφθηκαν μέσω μελετών συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα και μέχρι στιγμής έχουν ενοχοποιηθεί 13 τόποι (Scelo et al., 2017).

2.2.10. Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Το ύψος έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο καρκίνου του νεφρού - ανεξάρτητα από το βάρος - με περίπου 30% αυξημένο κίνδυνο για κάθε αύξηση ύψους 10 εκατοστών (Wirén et al., 2014). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται δεν είναι σαφείς, αλλά θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν επίπεδα αυξητικών ορμονών, γενετικό υπόβαθρο και εκθέσεις στην παιδική ηλικία.

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ των αναπαραγωγικών παραγόντων στις γυναίκες και του κινδύνου καρκίνου του νεφρού. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση, αναφέρθηκε σημαντικός αυξημένος κίνδυνος σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή (Karami et al., 2014).

Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και του κινδύνου καρκίνου του νεφρού έχει αναθεωρηθεί συστηματικά από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο και το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο. Ενώ τα υπάρχοντα στοιχεία δεν αποκλείουν μια πιθανή προστατευτική επίδραση των επαρκών επιπέδων βιταμίνης D κατά της ανάπτυξης καρκίνου των νεφρών (Darling et al., 2016).

2.3. Πρόληψη

Η αιτιολογία του καρκίνου του νεφρού πιστεύεται, ότι είναι πολυπαραγοντικές. Μέχρι σήμερα, έχει μελετηθεί μια σειρά παραγόντων κινδύνου, ορισμένοι από τους οποίους είναι τροποποιήσιμοι και ως εκ τούτου προσφέρουν μια ευκαιρία για πρωτογενή πρόληψη. Η αποχή ή η διακοπή του καπνίσματος, η αποφυγή του υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας και ο έλεγχος της υπέρτασης είναι πιθανό να είναι σημαντικοί παράγοντες στην πρόληψη του κινδύνου καρκίνου των νεφρών. Για το σκοπό αυτό, οι εργαζόμενοι πρωτοβάθμιας περίθαλψης και οι φορείς δημόσιας υγείας διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενθάρρυνση και υιοθέτηση υγιεινών συμπεριφορών. Σε ευρύτερη κλίμακα, παράγοντες σε επίπεδο χώρας που σχετίζονται με τη γεωγραφία και τις περιβαλλοντικές εκθέσεις, συμπεριλαμβανομένου του τριχλωροαιθυλενίου και άλλων που δεν έχουν ακόμη εντοπιστεί, θα απαιτούσαν παρεμβάσεις σε επίπεδο συστήματος για να επηρεάσουν όχι μόνο τον κίνδυνο καρκίνου

του νεφρού, αλλά και την υγεία του πληθυσμού συνολικά. Ταυτόχρονα, ο καρκίνος του νεφρού δεν θεωρείται γενικά επαγγελματικός καρκίνος (Scelo, 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

3.1. Επίδραση της παχυσαρκίας στον καρκίνο του νεφρού

Οι όγκοι χαρακτηρίζονται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη μη φυσιολογικών κυττάρων που έχουν τη δυνατότητα να εισβάλουν ή να εξαπλωθούν στα άλλα μέρη του σώματος. Η έναρξη και η ανάπτυξη του καρκίνου περιλαμβάνει τη δυσρύθμιση του μεταβολισμού των κυττάρων, καθώς απαιτεί την κατάλληλη ποσότητα ενέργειας καθώς και βιοσυνθετικά δομικά στοιχεία προκειμένου να διατηρηθεί ο πολλαπλασιασμός των κακοήθων κυττάρων (Hanahan & Weinberg, 2011). Επομένως, φαίνεται ότι οποιαδήποτε κατάσταση χαρακτηρίζεται από υπερβολική πρόσληψη ενέργειας και θρεπτικών συστατικών μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη διαφόρων μορφών καρκίνου. Με βάση την ανασκόπηση των στοιχείων, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF) παρείχε συστάσεις σχετικά με τη διατροφή, και τη σωματική δραστηριότητα που μπορούν να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο ορισμένων καρκίνων και να επηρεάσουν θετικά την επιβίωση μετά τη διάγνωση (Kerschbaum & Nüssler, 2019).

Η επιβίωση των καρκινικών κυττάρων εξαρτάται από τα γύρω κυτταρικά στρώματα μη κακοήθους όγκου. Η παρουσία λιπώδους ιστού μέσα στο στρώμα του όγκου, παρέχει την απαραίτητη ενεργειακή δεξαμενή, μαζί παράγοντες που εκκρίνονται από αυτόν τον ιστό, όπως λιποκίνες, προφλεγμονώδεις και προαγγειογόνοι παράγοντες, διευκολύνει την εξέλιξη και τη μετάσταση του όγκου (Park et al., 2014). Επομένως, η συσσώρευση περίσσειας λιπώδους ιστού και η δυσλειτουργία του φαίνεται να αποτελούν το βέλτιστο μικροπεριβάλλον για την έναρξη και την εξέλιξη του όγκου. Έχει προταθεί ότι το τροποποιημένο ορμονικό περιβάλλον, η χρόνια υποξία ιστών και η αυξημένη φλεγμονώδης απόκριση, η κυτταρική ενέργεια, η αγγειογένεση, η μετάβαση από το επιθηλιακό στο μεσεγχυματικό (EMT) και η γονιδιωματική αστάθεια μπορεί να συνδέουν την παρουσία παχυσαρκίας με τον υψηλότερο επιπολασμό και την εμφάνιση καρκίνων των νεφρών (Vucenik & Stains, 2012). Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης διαφόρων καρκίνων σε παχύσαρκους ασθενείς μπορεί εν μέρει να σχετίζεται με την αυξημένη έκκριση ενδογενών ορμονών και στεροειδών (π.χ. ορμονών φύλου και ινσουλίνης) και την επακόλουθη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης. Η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει ενδοκυτταρική συσσώρευση λιπιδίων στα λιποκύτταρα, αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) καθώς και στρες στο μιτοχondριακό και στο ενδοπλασματικό δίκτυο (Zhang & Zhu, 2014). Τα αποτελέσματα μιας μεγάλης, προοπτικής κοόρτης στις ΗΠΑ αποκάλυψαν ότι η αύξηση βάρους στην πρώιμη (ηλικία 18-35 ετών) και στη μέση (35-50 ετών) ενήλικη ζωή συσχετίστηκε ισχυρά με τη

συχνότητα εμφάνισης RCC, ενώ η αύξηση βάρους μετά τη μέση ηλικία (ηλικία 50 έτη έως την έναρξη) δεν σχετιζόταν τόσο έντονα με το RCC (Adams et al., 2008). Το πρόγραμμα Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can), στο οποίο συμμετείχαν 560.388 άνδρες και γυναίκες σε ομάδες από τη Νορβηγία, την Αυστρία και τη Σουηδία, διαπίστωσε ότι τα αυξημένα επίπεδα ΔΜΣ, αρτηριακής πίεσης, γλυκόζης και τριγλυκεριδίων συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο RCC στους άνδρες, ενώ ο υψηλός ΔΜΣ ήταν πιο κρίσιμος στις γυναίκες (Häggström et al. 2013). Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει, ότι η παχυσαρκία είναι ο δεύτερος πιο κοινός παράγοντας κινδύνου για την έναρξη καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου του θυρεοειδούς, του οισοφάγου, του ήπατος, του μαστού, των νεφρών, του προστάτη, του παχέος εντέρου και του ορθού (Li et al., 2020). Ο λευκός λιπώδης ιστός (WAT) είναι η κύρια θέση αποθήκευσης περίσσειας ενέργειας με τη μορφή τριακυλογλυκερόλης (Budny et al., 2019). Αυτός ο ιστός μπορεί να μετατραπεί σε μεταβολικά ενεργά όργανα μέσω κυττάρων που περιέχονται μέσα, όπως λιποκύτταρα, ανοσοκύτταρα (λεμφοκύτταρα T και B), ένα στρωματικό-αγγειακό κλάσμα (πρόδρομα κύτταρα λιπώδους ιστού, ενδοθηλιακά κύτταρα, περικύτταρα) καθώς και μαστοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα και δενδριτικά κύτταρα (Coelho et al., 2013). Δεδομένου ότι όλα αυτά τα κύτταρα απελευθερώνουν πολυάριθμα ενεργά βιομόρια, το WAT εμπλέκεται στη ρύθμιση διαφόρων βιολογικών λειτουργιών, τόσο σε τοπικό όσο και σε συστημικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα των μελετών έχουν δείξει ότι οι λιποκίνες, οι ρυθμιστές του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, οι ορμόνες και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες μπορεί να διεγείρουν την έναρξη και την εξέλιξη των καρκίνων που σχετίζονται με την παχυσαρκία (Aurilio et al., 2019; Quail & Dannenberg 2019).

Η ποσότητα του σπλαχνικού λίπους μπορεί επίσης να επηρεάσει την επιθετικότητα ενός όγκου. Σύμφωνα με τους Zhu et al. (2013), ένα μεγαλύτερο ποσοστό σπλαχνικού λιπώδους ιστού έχει μεγάλη σχέση με το επίπεδο του καρκινικού τύπου (βαθμός Fuhrman) και θα μπορούσε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του νεφρικού καρκίνου (RCC) σε ασθενείς με στάδιο T1a RCC. Η συσσώρευση λιπώδους ιστού είναι ένας αρκετά γνωστός παράγοντας κινδύνου που αυξάνει τη νοσηρότητα του καρκίνου. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί που ευθύνονται για αυτό το φαινόμενο παραμένουν ασαφείς (Turco et al., 2021).

Εκτός από τον αυξημένο κίνδυνο, οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν επίσης χειρότερα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης ανταπόκρισης στην χημειοθεραπεία, τη χειρουργική επέμβαση και την ακτινοθεραπεία. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει μια θετική σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας σε ασθενείς με καρκίνο του νεφρού και σημαντικά υψηλότερου OS, της ειδικής για τον καρκίνο επιβίωσης βάση αιτίας (CSS) και της επιβίωσης χωρίς υποτροπές (RFS) (Albiges et al., 2016). Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του νεφρού (RCC), αλλά ταυτόχρονα, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής και να αυξήσει τη συνολική επιβίωση (Parker et al., 2006). Οι Parker et al., (2006), αποκάλυψε ότι οι υπέρβαροι (ΔΜΣ 25–30

kg/m²) και οι παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) είχαν πιο συχνά λιγότερο επιθετικούς καρκίνους σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικό βάρος ($\Delta\text{ΜΣ} < 25 \text{ kg/m}^2$). Επιπλέον, το 5ετές ποσοστό επιβίωσης ειδικά για τον καρκίνο ήταν υψηλότερο σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς (76,9% και 81,7%, αντίστοιχα) από ότι σε άτομα με φυσιολογικό βάρος (62,3%). Οι δύο πρώτες ομάδες παρουσίασαν επίσης χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του νεφρού (RCC). Μια ισχυρή σχέση μεταξύ του $\Delta\text{ΜΣ}$ και του ποσοστού θανάτου από τον καρκίνο του νεφρού, διατηρήθηκε ακόμη και μετά την προσαρμογή για το στάδιο του όγκου, το μέγεθος, τον βαθμό, τα συμπτώματα και την αρχική απώλεια βάρους από τον καρκίνο του νεφρού (αναλογία κινδύνου (HR) = 0,47; 95% CI = 0,29-0,77). Επιπλέον, η μετα-ανάλυση 14 μελετών ανέφερε τη σχέση μεταξύ μεγαλύτερου $\Delta\text{ΜΣ}$ και αξιοσημείωτα παρατεταμένου νεφρικού καρκίνου (ομαδοποιημένο HR = 0,59, 95% CI = 0,48-0,74) (Choi et al., 2013).

Οι Steffens et al. (2011), αναφέρουν, ότι ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός μπορεί να παίζει προστατευτικό ρόλο σε πιο προχωρημένο στάδιο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sorafenib και sunitinib, καθώς οι ασθενείς με μεγαλύτερη περιοχή σπλαχνικού λίπους (VFA) είχαν μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη και συγκεκριμένο στάδιο. Επιπλέον, μια ανασκόπηση των αρχείων ασθενών που υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή για εντοπισμένο νεφρικό καρκίνωμα έδειξε ότι οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς με αυτόν τον καρκίνο είχαν πιο ευνοϊκή πρόγνωση σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικό $\Delta\text{ΜΣ}$ (Kamat et al., 2004). Τα αποτελέσματα μιας μεγάλης κλινικής μελέτης ασθενών με διαυγές κύτταρα στις ΗΠΑ που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης καρκίνων προχωρημένου σταδίου και προχωρημένου βαθμού σε παχύσαρκους και υπέρβαρους ασθενείς ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικό βάρος (αναλογίες πιθανοτήτων 0,61 και 0,73, αντίστοιχα). Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται «παράδοξο της παχυσαρκίας». Σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών με καρκίνο νεφρού σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικό βάρος παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, σε αυτούς με αιμοδυναμικές και μεταβολικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) και της καρδιαγγειακής νόσου (CVD) (Oreopoulos et al., 2008).

Το 2010 οι Waalkes et al., παρατήρησαν, ότι ασθενείς με περιορισμένο σε όργανα αλλά όχι προχωρημένο καρκίνο του νεφρού, το υπερβολικό βάρος συσχετίστηκε με καλύτερη επιβίωση. Επιπλέον, μια άλλη μελέτη ασθενών ανέφερε αξιοσημείωτα παρατεταμένο ειδικό για τον καρκίνο χρόνο επιβίωσης (αλλά όχι συνολικό χρόνο επιβίωσης) σε εκείνους με $\Delta\text{ΜΣ}$ άνω των 30 kg/m που υποβλήθηκαν σε ριζική νεφρεκτομή. Ο λόγος για τον οποίο η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικού καρκίνου, αλλά, από την άλλη πλευρά, βελτιώνει επίσης την πρόγνωση. Μια εξήγηση είναι ότι η παχυσαρκία καθυστερεί την ανάπτυξη σαρκοπενίας και καχεξίας (Zhang & Zhu, 2014). Μια άλλη μελέτη έδειξε την παρουσία προστατευτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων

των επιπέδων κατώτερου νατριουρητικού πεπτιδίου εγκεφάλου (BNP) και N-τερματικού προ-B τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου (NTproBNP), καθώς και μειωμένη ενεργοποίηση της ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAA) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στο παχύσαρκοι ασθενείς (Oreopoulos et al., 2008). Επιπλέον, έχει αναφερθεί, ότι τα λιποκύτταρα των παχύσαρκων ατόμων είναι ικανά να εξουδετερώσουν τις αρνητικές επιπτώσεις της καταβολικής κατάστασης, ενισχύοντας έτσι την πρόγνυσή τους. Με τη σειρά τους, οι Sanchez et al. (2020), αποκάλυψαν, ότι σε αντίθεση με αυτό που περίμεναν, οι παχύσαρκοι ασθενείς δεν είχαν ενισχυμένη φλεγμονώδη κατάσταση στους πρωτογενείς όγκους τους. Μεγαλύτερη φλεγμονή και υποξία διαπιστώθηκαν στην περιτομική περιοχή του λίπους. Με βάση τα ευρήματά τους, οι συγγραφείς πρότειναν ότι οι αλλαγές στο μικροπεριβάλλον του όγκου μπορεί να είναι υπεύθυνες για το πλεονέκτημα επιβίωσης που παρατηρείται σε παχύσαρκους ασθενείς με νεφρικό καρκίνο σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικό βάρος. Επιπλέον, έδειξαν υψηλότερα σκορ αγγειογένεσης σε παχύσαρκους ασθενείς. Οι Hakimi et al. (2019), αναφέρουν καλύτερη ανταπόκριση στο αντικαρκινικό φάρμακο sunitinib σε άτομα με υψηλότερα σκορ αγγειογένεσης σε σύγκριση με το αντικαρκινικό φάρμακο pazopanib. Έχει υποτεθεί ότι παρά το γεγονός ότι η παχυσαρκία επιτρέπει το σχηματισμό ενός περιβάλλοντος που ευνοεί την ανάπτυξη νεφρικού καρκίνου μέσω αγγειογένεσης, διευκολύνει επίσης την τοπική παροχή αναστολέα κινάσης τυροσίνης (TKIs) (επίσης λόγω της ενισχυμένης αγγειογένεσης). Μια άλλη μελέτη αναφέρει, ότι τα παχύσαρκα άτομα με νεφρικό καρκίνο είναι πιο πιθανό να έχουν τον μοριακό υποτύπο διαυγών κυττάρων A (ccA) (που καθορίζεται με βάση τον ClearCode34), ο οποίος, σε σύγκριση με τον υποτύπο διαυγών κυττάρων B (ccB), σχετίζεται με ανώτερο OS. CSS και RFS (Hake et al., 2016). Ωστόσο, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η παρουσία του παραδόξου της παχυσαρκίας είναι το αποτέλεσμα μιας μεροληψίας στο σχεδιασμό της μελέτης (π.χ., μεροληψία αντίστροφης αιτιώδους συνάφειας και μεροληψία επιλογής) και δεν αποτελεί πραγματική σχέση. Δεδομένου ότι ένας αυξανόμενος αριθμός νέων μελετών έχει επιβεβαιώσει την παρουσία του παραδόξου της παχυσαρκίας, πιστεύουμε ότι ένα τέτοιο φαινόμενο υπάρχει και θα μπορούσε να συσχετιστεί με τους προαναφερθέντες μηχανισμούς. Ωστόσο, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθούν οι υποκείμενοι μηχανισμοί (Wilson & Cho, 2016).

3.2. Μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία με τον καρκίνο του νεφρού

3.2.1. Υποξία

Η συμμετοχή της υποξίας στην καρκινογένεση νεφρικού καρκίνου έχει ήδη επιβεβαιωθεί. Η υπερπλασία και η υπερτροφία των λιποκυττάρων είναι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις που εντοπίζονται

στην παχυσαρκία. Η μη ισορροπημένη διαστολή του λιπώδους ιστού διεγείρει την υποξία, η οποία, με τη σειρά της, ενεργοποιεί αντισταθμιστικούς αγγειογενετικούς μηχανισμούς προκειμένου να αντιμετωπιστεί η περιορισμένη παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών (Cao, 2010).

Ο Lawler et al. (2016), ανέφερε ότι σε παχύσαρκους ασθενείς, η οξυγόνωση του λιπώδους ιστού είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τα αδύνατα άτομα ($39,3 \pm 1,5$ έναντι $53 \pm 1,9$ mmHg). Η ανεξέλεγκτη υποξία έχει αποδειχθεί ότι διευκολύνει την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Το υποξικό παχύσαρκο μικροπεριβάλλον λιπώδους λίπους επάγει μονοπάτια που σχετίζονται με τον παράγοντα 1α (HIF-1α) που επάγεται από την υποξία και ρυθμίζει προς τα πάνω τα επίπεδα των πρωτεϊνών της εξωκυτταρικής μήτρας (ECM) (μεταλλοπρωτεϊνάσες, MMPs), ιστικούς αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs) και προφλεγμονωδών ουσιών. κυτοκίνες (π.χ. παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF-α), ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και συνδετήρας χημειοκίνης μοτίβου CC 2 (CCL2)). Οι τροποποιήσεις που προκαλούνται από την παρουσία υποξίας επηρεάζουν τον ίδιο τον όγκο καθώς και το μικροπεριβάλλον του όγκου (Thew et al., 2006). Εκκρινόμενες κυτοκίνες: TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10 και η μακροφάγος φλεγμονώδης πρωτεΐνη 1 (MIP-1) εμπλέκονται στην προαγωγή της αγγειογένεσης και της IR. Μια τέτοια συμπεριφορά παρέχει μια θέση για μετασχηματισμένα διεισδυτικά καρκινικά κύτταρα (Sun et al., 2013). Τα αποτελέσματα των μελετών έχουν επιβεβαιώσει τη συμμετοχή προφλεγμονωδών και προφλεγμονωδών παραγόντων στην έναρξη και ανάπτυξη όγκου σε παχύσαρκους ασθενείς. Η παρουσία υποξικών συνθηκών και η ροή των λιπιδίων συνδέονται επίσης με την εντατικοποίηση της διήθησης των ανοσοκυττάρων και την ενισχυμένη απελευθέρωση φλεγμονωδών αδιποκινών, που όλες οδηγούν σε τοπική και απομακρυσμένη φλεγμονή (Vegioroulos et al., 2017). Σε παχύσαρκους ασθενείς, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αλλάζουν τον φαινότυπο τους και να προάγουν όχι μόνο τη φλεγμονή αλλά και την ίνωση. Τέτοια φλεγμονώδη σήματα προάγουν τη στρατολόγηση μυελοειδών κυττάρων, τα οποία είναι η κύρια πηγή ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS) εντός του λιπώδους ιστού, επιδεινώνοντας έτσι τη φλεγμονώδη κατάσταση και οδηγώντας τελικά σε βλάβη του DNA, γονιδιωματική αστάθεια και έναρξη ανάπτυξης καρκίνου (Azzarà et al., 2016). Η υποξία που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι ένας ζωτικός παράγοντας που εμπλέκεται στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και χρόνιας φλεγμονής. Επίσης απορυθμίζει την παραγωγή λιποκυτταροκινών (Rausch et al., 2008). Η υποξία στον λιπώδη ιστό παχύσαρκων ποντικών βλάπτει την έκφραση των λιποκυτταροκινών, ενισχύει την αστάθεια του mRNA της αδιπονεκτίνης και ρυθμίζει προς τα πάνω την έκφραση της ομόλογης πρωτεΐνης CCAAT/ενισχυτικής πρωτεΐνης (C/EBP), η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας προαγωγέα αδιπονεκτίνης (Hosogai et al., 2007).

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η παρουσία υποξίας επάγει και σταθεροποιεί δύο παράγοντες που προκαλούν υποξία (HIFs): HIF-1α και HIF-2α, με διαφορετικές δραστηριότητες που

χρησιμεύουν ως ζωτικοί μεσολαβητές της κυτταρικής προσαρμογής (Hoefflin et al., 2020). Η ενεργοποίηση των HIF συνδέεται με τον επαναπρογραμματισμό των κυτταρικών οξειδωτικών μεταβολικών μηχανισμών, οδηγώντας σε βιοενεργειακή προσαρμογή και σε μειωμένη διαθεσιμότητα οξυγόνου και ανακουφίζοντας τις επιπτώσεις των τοξικών αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS). Ο HIF-1α προτάθηκε να αναστέλλει την επιθετική συμπεριφορά του όγκου, ενώ ο HIF-2α φάνηκε να είναι ο κύριος προ-ογκογενετικός παράγοντας στα ccRCCs. Ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας-1α (HIF-1α), ο οποίος ελέγχει τη γλυκόλυση και το μεταβολισμό του πυροσταφυλικού, ενεργοποιεί την έκφραση διαφορετικών γονιδίων που ρυθμίζουν τις μεταβολικές οδούς, την αγγειογένεση, την αντιγραφή του DNA, τη σύνθεση πρωτεϊνών, το μεταστατικό δυναμικό του όγκου καθώς και την αντίσταση στη θεραπεία (Chappell et al., 2019). Το HIF-1α προάγει την κυτταρική επιβίωση αφού διεγείρει την έκφραση αυξητικών παραγόντων και παρεμποδίζει τις προ-αποπτωτικές οδούς (Zeng et al., 2015). Επιπλέον, οι δράσεις του μέσω του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), των υποδοχέων VEGF, της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), της επαγωγίσιμης συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) σχετίζονται με τη νεοαγγείωση του όγκου (Muz et al., 2015). Επιπλέον, βρέθηκε ότι ελέγχει την αποκόλληση των κυττάρων (μέσω της προς τα κάτω ρύθμισης των μορίων προσκόλλησης) καθώς και ότι διεγείρει τη μετανάστευση και την εισβολή των κυττάρων (μέσω των δράσεων των ενζύμων που αποικοδομούν τη μήτρα). Ο HIF-1α βρέθηκε ότι διεγείρει την ανάπτυξη όγκου μέσω της επίδρασής του στον κυτταρικό κύκλο και την απόπτωση. Υπερέκφραση HIF-1α σε νεφρικό καρκίνο, αυξημένη ενδοκαρκινική πυκνότητα μικροαγγείων σε ξеноμοσχεύματα. Επιπλέον, η υψηλότερη έκφραση του HIF-1α φαίνεται να σχετίζεται με αξιοσημείωτα χειρότερη πρόγνωση ασθενών με RCC σε σύγκριση με αυτούς με χαμηλή έκφραση (Klatte et al., 2007). Σύμφωνα με μελέτες, η υπερέκφραση των HIF στο νεφρικό καρκίνο σχετίζεται με την αδρανοποίηση του γονιδίου *von-Hippel-Lindau* (*VHL*). Η απουσία pVHL, που προκύπτει από την απενεργοποίηση του *VHL* (σωματικές μεταλλάξεις, υπερμεθυλίωση), μιμείται την κατάσταση της υποξίας, η οποία προκαλεί μια συστατική προς τα πάνω ρύθμιση του HIF-1α και επακόλουθη υπερέκφραση του VEGF, αυξητικού παράγοντα-β που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF-β) και του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα β (TGF-β), που εμπλέκονται στην καρκινογένεση και την αγγειογένεση (An & Retting, 2005).

Η υποξία που σχετίζεται με το HIF-2α έχει προταθεί ότι πυροδοτεί την υπερέκφραση του *SLC1A5* και τον επακόλουθο μεταβολικό επαναπρογραμματισμό του καρκίνου. Το HIF-2α ρυθμίζει το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι οι καρκίνοι των νεφρικών κυττάρων που εκφράζουν αποκλειστικά το HIF-2α εμφάνισαν ενισχυμένο πολλαπλασιασμό σε αρουραίους σε σύγκριση με εκείνους με συνέκφραση του HIF-1α και του HIF-2α (Gordan et al., 2008). Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, σε κρκίνο του νεφρού, που εκφράζει και τους δύο παράγοντες, το HIF-2α απαιτείται για το σχηματισμό ξеноμοσχευμάτων ccRCC, ενώ η καταστροφή του HIF-1α

ενισχύει αυτή τη διαδικασία (Raval et al., 2005). Τέτοια ευρήματα υπογράμμισαν τη θέση ότι το HIF-1α δρα ως καταστολέας όγκου, ενώ το HIF-2α είναι ένα ογκογονίδιο. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των προαναφερθέντων μελετών φαίνεται να έρχονται σε αντίθεση με αυτήν την υπόθεση. Είναι εύλογο ότι και οι δύο παράγοντες μπορεί να παίζουν διάφορους ρόλους σε διαφορετικά στάδια ανάπτυξης του όγκου. Η δραστηριότητά τους θα μπορούσε επίσης να επηρεαστεί από την παρουσία πολυάριθμων μεταλλάξεων που συμβαίνουν σε ασθενείς με ccRCC. Εκτός από μεταλλάξεις, οι επιγενετικοί παράγοντες, καθώς και οι αμοιβαίες επιδράσεις μεταξύ τους, μπορεί επίσης να αλλάξουν την παρουσία/λειτουργία του HIF-1α και του HIF-2α. Τα αποτελέσματα μελετών που αναλύουν τα προφίλ έκφρασης υποστηρίζουν τη θέση ότι το HIF-1α μπορεί να προάγει το ccRCC στα πρώιμα αλλά και στα τελευταία στάδια ανάπτυξης και εξέλιξής του. Οι Gudas et al. (2014), παρατήρησαν τη συσχέτιση μεταξύ των μεγαλύτερων επιπέδων έκφρασης του HIF-1α και της χειρότερης επιβίωσης των ασθενών. Ωστόσο, η αθροιστική επίδραση του HIF-1α και του HIF-2α δεν βρέθηκε αφού η συνέκφραση και των δύο παραγόντων δεν μεταφράστηκε σε πιο επιθετικό φαινότυπο ccRCC]. Ωστόσο, στο μοντέλο ποντικών, η διαγραφή οποιουδήποτε από τους παράγοντες εμπόδισε τον σχηματισμό κύστεων και όγκων πυροδότησε την παρουσία διπλής μετάλλαξης Vhl/Trp53. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνει τις προ-ογκογονικές ιδιότητες και των δύο παραγόντων.

3.2.2. Φλεγμονή

Σε αδύνατα άτομα, ο λευκός λιπώδης ιστός που περιέχει αμετάβλητα φυσικά φονικά T-κύτταρα, εναλλακτικά ενεργοποιημένα μακροφάγα, ρυθμιστικά T-κύτταρα, ηωσινοφίλα και T-βοηθητικά κύτταρα τύπου 2, μαζί με τα λιπώδη κύτταρα, ελέγχει την ενεργειακή ισορροπία και ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση (Brestoff & Artis, 2015). Ωστόσο, η αύξηση του ΔΜΣ σχετίζεται με τον θάνατο των λιποκυττάρων λόγω υπερτροφίας, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή σε φλεγμονώδες-WAT πλούσιο σε προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο TNF-α, που στη συνέχεια επηρεάζουν τη συστηματική ομοιόσταση. Αυτός ο μετασχηματισμός ευνοεί την έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου μέσω της επαγόμενης από τον TNF-α απελευθέρωσης κυτοκινών και αγγειογενετικών παραγόντων καθώς και αντι-αποπτωτικών παραγόντων όπως (CLL B-κυττάρων/λέμφωμα 2 (BCL-2)) και κυκλίνη D1 και κυκλίνη E σε καρκινικά κύτταρα (Osório-Costa & Carvalheira, 2013). Η χρόνια φλεγμονή είναι ένα από τα χαρακτηριστικά της ογκογένεσης. Η χρόνια υπερφόρτωση λιπιδίων και θρεπτικών συστατικών, η οποία παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μιας φλεγμονώδους κατάστασης εντός του λιπώδους ιστού, οδηγώντας σε πολλές παθολογίες, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου (Dudzinski et al., 2021). Ωστόσο, η ανάπτυξη αυτών των καταστάσεων προηγείται από την εξασθένηση της ανοσίας και των ανοσολογικών αποκρίσεων, οι οποίες,

μακροπρόθεσμα, μπορεί να ευνοήσουν την έναρξη και την εξέλιξη των όγκων. Ο λιπώδης ιστός είναι μια πλούσια πηγή ανοσοκυττάρων, ιδιαίτερα μακροφάγων, τα οποία μπορούν, υπό ευνοϊκές συνθήκες, να συμβάλουν στην ανάπτυξη καρκίνου. Ο λιπώδης ιστός των αδύνατων ατόμων είναι ικανός να απελευθερώσει μια ποικιλία αντιφλεγμονωδών κυττάρων, όπως T-βοηθητικά T κύτταρα τύπου 2 (Th2), εναλλακτικά ενεργοποιημένα (M2) μακροφάγα και ρυθμιστικά T-κύτταρα. Ωστόσο, σε παχύσαρκους ασθενείς, η αύξηση της ποσότητας και των διαστάσεων των λιποκυττάρων σχετίζεται με την έκκριση φλεγμονωδών παραγόντων, λιποκινών και κυτοκινών (λεπτίνη, μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη 1 (MCP-1), TNF- α , IL-6). Επιπλέον, παρατηρείται η ενεργοποίηση των T βοηθητικών κυττάρων τύπου 1 (Th1). Τα T-κύτταρα Th1 και ομάδα διαφοροποίησης 81 (CD81) αποδείχθηκε ότι απελευθερώνουν υψηλές ποσότητες ιντερφερόνης γ (IFN- γ), οδηγώντας στην επιδείνωση της φλεγμονής εντός του λιπώδους ιστού. Εκτός από τις προαναφερθείσες αλλαγές, η παχυσαρκία επίσης ενεργοποιεί και ρυθμίζει προς τα πάνω ενδοκυττάρια μονοπάτια (μετατροπέας σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής 3 (STAT3), πυρηνικός παράγοντας κάπα-ελαφριά αλυσίδα-ενισχυτής ενεργοποιημένων B-κυττάρων (NF- κ B), COX-2) που ευθύνονται για την επιδείνωση της φλεγμονής και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό αλλά και για τον αποκλεισμό της απόπτωσης (Taniguchi & Karin, 2018). Η παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ορού (CRP), IL-6, TNF- α , λευκοκυττάρων και υψηλότερου αριθμού ουδετερόφιλων σε χρόνια φλεγμονή που προκαλείται από παχυσαρκία έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση μακροφάγων στον λιπώδη ιστό των παχύσαρκων ατόμων. Ο πολλαπλασιασμός των μακροφάγων οδηγεί σε συσσώρευση μακροφάγων κατά την εξέλιξη της παχυσαρκίας και ακολουθείται από μεγαλύτερη μετανάστευση και επιδεινωμένη συσσώρευση μακροφάγων στον λιπώδη ιστό (με τη μεσολάβηση της οδού σηματοδότησης του μοτίβου CCL2/IL-1 β /CXC συνδετήρα χημειοκίνης 12 (CXCL12). Επιπλέον, η παχυσαρκία διεγείρει την κατακράτηση των μακροφάγων στον λιπώδη ιστό (Incio et al., 2016). Και τα δύο μακροφάγα μέσω του MCP-1, του TNF- α και η αύξηση των συγκεντρώσεων της IFN- γ στον λιπώδη ιστό συμβάλλουν στη μετάβαση από την κατάσταση προ-επιδιόρθωσης του M2 στον φαινότυπο του ενεργοποιημένου/φλεγμονώδους (M1) μακροφάγου που σχετίζεται με την ενισχυμένη έκφραση του κύριου σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) κατηγορίας II και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Η cJun NH2-τερματική κινάση, η οποία είναι απαραίτητη για μια τέτοια πόλωση, παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή που σχετίζεται με την παχυσαρκία και στην αντίσταση στην ινσουλίνη (Han et al., 2013).

Τα αποτελέσματα των μελετών (Malekghasemi et al., 2020), αποκάλυψαν ότι σε παχύσαρκους ασθενείς, η ECM εμφανίζει μεγαλύτερη ικανότητα πόλωσης των μακροφάγων στον φαινότυπο που μοιάζει με M2 σε σύγκριση με την ECM από αδύνατους ασθενείς. Σύμφωνα με τους Springer et al. (2019), η διάμεση ίνωση που σχετίζεται με την παχυσαρκία, η οποία διεγείρει μια αλλαγή φαινοτύπου μακροφάγου σε μακροφάγα παρόμοια με τα μακροφάγα που σχετίζονται με όγκους (TAM), μπορεί εν

μέρει να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου. Ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθέρωσαν μεγάλες ποσότητες φλεγμονωδών κυτοκινών, π.χ. COX-2, TNF- α , IL-6 και αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1), επιδεινώνοντας την κατάσταση χρόνιας φλεγμονής και ενισχύοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον κίνδυνο έναρξης καρκίνου. Επιπλέον, βρέθηκε ότι διεγείρουν τόσο τη στρωματική αγγείωση όσο και την αγγειογένεση, που συμβάλλουν στην εξέλιξη του όγκου. Τα TAM που έχουν φαινότυπο παρόμοιο με το M2 θα προάγουν την ανάπτυξη του όγκου και θα εμποδίσουν τα αντικαρκινικά ανοσοκύτταρα. Η απελευθέρωση κυτοκινών από τα μακροφάγα σχετίζεται με ενισχυμένη ανάπτυξη όγκου, κακοήθεια, αναδιαμόρφωση ECM καθώς και αγγειογένεση. Μέσω της απελευθέρωσης μεταλλοπρωτεϊνών μήτρας και καθεψινών που αποικοδομούν τις εξωκυτταρικές πρωτεΐνες της μήτρας, τα TAMs ευνοούν επίσης την εξέλιξη και την εισβολή του όγκου. Η παραγωγή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και του TGF- β από τα TAMs επιτρέπει την αγγειογένεση που είναι απαραίτητη για την εξέλιξη του όγκου. Όχι μόνο τα μακροφάγα αλλά και τα λιποκύτταρα απελευθερώνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες που επηρεάζουν τη φλεγμονή των καρκινικών κυττάρων. Η φλεγμονή διευκολύνει την EMT, η οποία, με τη σειρά της, ενισχύει τόσο το μεταστατικό δυναμικό των καρκινικών κυττάρων όσο και τη γονιδιωματική αστάθεια. Αποδείχθηκε ότι όχι μόνο διεγείρει την επιβίωση και την εξέλιξη των καρκινικών κυττάρων αλλά και ότι περιορίζει την προσαρμοστική ανοσία.

Οι Cardillo et al. (2007), απέδειξαν ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης ιντερλευκίνης-10 ήταν υψηλότερα σε πιο προχωρημένους όγκους σταδίου TNM (pT3). Επιπλέον, πρότειναν ότι η IL-6 και η IL-10 και η πρωτεΐνη θερμικού σοκ 90 (HSP-90) μπορεί να είναι χρήσιμοι δείκτες για την ανάπτυξη και την εξέλιξη των νεφρικών καρκινωμάτων. Με τη σειρά του, ο TNF- α βρέθηκε όχι μόνο να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη μετάσταση των RCC κυττάρων αλλά και να εμπλέκεται στην επιθηλιακή-μεσεγγυματική μετάβαση που προκαλείται από τη συνθήση του γλυκογόνου 3 βήτα (GSK3 β) στο RCC. Στην παχυσαρκία, ο ενισχυμένος σχηματισμός ROS, μαζί με προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και μεσολαβητές φλεγμονώδους κατάστασης (NF- κ B και COX-2), ευνοεί την απόπτωση, τον πολλαπλασιασμό και την εισβολή των κυττάρων. Η κυκλοοξυγενάση-3 έχει αναφερθεί ότι υπερεκφράζεται σε πολλαπλούς καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του RCC. Επιπλέον, η COX-2 και ο υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα τύπου 1 που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-1R) μπορεί να δρουν συνεργιστικά, ενισχύοντας την ογκογένεση και την εξέλιξη του RCC. Σε παχύσαρκα άτομα, τα λευκοκύτταρα που υπάρχουν στον λιπώδη ιστό μπορούν επίσης να προάγουν τη διαδικασία της ογκογένεσης μέσω της απελευθέρωσης πολυάριθμων κυτοκινών. Τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών έχουν προτείνει ότι τα βλαστοκύτταρα που προέρχονται από λιπώδη ιστό (ASCs) μπορεί να λειτουργούν ως δυνητικός προαγωγέας όγκου για διαφορετικούς τύπους καρκινικών κυττάρων. Μπορούν να προάγουν την εξέλιξη και τη διεισδυτικότητα του όγκου μέσω της ενεργοποίησης πολλών ενδοκυτταρικών σημάτων καθώς και της εκλεκτικής ικανότητας επιβίωσης

του όγκου (Sciolo et al., 2019). **Σχήμα 2** . Παρουσιάζει μηχανισμούς που σχετίζονται με τη φλεγμονή που εμπλέκονται στην έναρξη, την εξέλιξη και τις μεταστάσεις του όγκου.

3.2.3. Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων που συνοδεύεται από υπερτροφική ανάπτυξη λιποκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα διαταραγμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και κυτταρικό στρες. Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης σε παχύσαρκα άτομα διευκολύνει το σχηματισμό του μικροπεριβάλλοντος υπέρ του όγκου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, που παρατηρείται συχνά σε παχύσαρκα άτομα, σχετίζεται με πρόωμη αύξηση των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) που μοιάζει με ινσουλίνη και των υποδοχέων IGF-1 στο WAT και σε άλλους ιστούς (Westley et al., 2013). Η μειωμένη σύνθεση της αδιπονεκτίνης σε παχύσαρκα άτομα σχετίζεται με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία. Η ινσουλίνη, ο IGF1 και ο TNF-α έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν αρνητικά την παραγωγή της σφαιρίνης που δεσμεύει τη σεξουαλική ορμόνη (SHBG), η οποία είναι ο κρίσιμος φορέας της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης στο πλάσμα, συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας στεροειδών φύλου και της πιθανή αύξηση του κινδύνου όγκων. Η παρατεταμένη και χρόνια υπερινσουλιναιμία μειώνει την απελευθέρωση της πρωτεΐνης-1 και 2 που δεσμεύει τον αυξητικό παράγοντα (IGF) (IGFBP1 και 2), συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση των επιπέδων του βιοδιαθέσιμου IGF1, το οποίο, κατά συνέπεια, επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αναστέλλει την απόπτωση, ευνοώντας το σχηματισμό όγκων. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι, παρόλο που είναι ικανή να διεγείρει την ανάπτυξη του καρκίνου, η ινσουλίνη, η οποία είναι μία από τις ζωτικής σημασίας αναβολικές ορμόνες, δεν είναι καρκινογόνος (Sciacca et al., 2014).

Σύμφωνα με μελέτες, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό αποτρέπουν την αυτοφαγοκυττάρωση, τη δραστηριότητα των πρωτεασωμάτων και την απόπτωση. Ως εκ τούτου, μπορεί να ασκήσει αντι-αποπτωτικές και μιτογόνες επιδράσεις (Solarek et al., 2019). Σε υγιή νεφρικά κύτταρα, η ινσουλίνη ασκεί μια κατασταλτική ανασταλτική δράση στη νεφρική γλυκονεογένεση (αναστέλλει την έκφραση και τη δραστηριότητα των γλυκονεογόνων ενζύμων). Ωστόσο, η κατάσταση αλλάζει στα κύτταρα RCC. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η έκφραση του IR σε κύτταρα RCC συσχετίστηκε αντιστρόφως με το στάδιο του καρκίνου καθώς και με την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων. Σε υγιή άτομα, η έκφραση του IR μπορεί να βρεθεί σε απορροφητικά κύτταρα κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου (Gatica et al., 2013). Οι Takahashi et al. (2017), έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης IR σε όγκους RCC και της εξέλιξης της νόσου. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η έκφραση IR μειώνεται σε ασθενείς με σταδίου όγκου pT2 έως pT4 και σε αυτούς με μεταστατική νόσο. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η απουσία IR σε κυτταρικές σειρές

RCC δεν σχετίζεται με την αναστολή της δραστηριότητας ινσουλίνης στα κύτταρα RCC, καθώς αυτά τα κύτταρα παραμένουν επιρρεπή στη διέγερση με ινσουλίνη λόγω της παρουσίας του IGF-1R. Επιπλέον, οι Sciacca et al. (2014, επεσήμαναν ότι ο IGF1 φαίνεται να είναι πιο ισχυρός διεγέρτης του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων από την ινσουλίνη. Οι Solarek et al. (2019) απέδειξαν ότι οι IGF και η ινσουλίνη μπορεί να προάγουν τη βιωσιμότητα και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων RCC. Ο IGF-1 διεγείρει την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης του NF-κΒ με τη μεσολάβηση GSK3β και μέσω του αποκλεισμού της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων μέσω του ιού σαρκώματος αρουραίου (Ras)/ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) / αδρανοποίησης μέσω της οδού Akt τον Bcl-2 ανταγωνιστή του κυτταρικού θανάτου (BAD), αποτρέποντας έτσι την καταστολή του Bcl-2. Ο IGF-1 μπορεί να προάγει την αγγειογένεση όχι μόνο μέσω της οδού HIF-1α και VEGF-C αλλά και με άμεση επίδραση στα αγγειακά και λεμφικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Η έκφραση τόσο του IGF1 όσο και του IGF-1R στον ίδιο καρκίνο επιβεβαιώνει την ύπαρξη ενός αυτοκρino-παρακρινικού βρόχου σηματοδότησης διέγερσης των κυττάρων RCC. Αλλαγές που προκαλούνται από την αντίσταση στην ινσουλίνη στη σύνθεση της οικογένειας IGF (που περιλαμβάνει IGF-1, IGF-2, τους υποδοχείς τους, IGF-1R και IGF-2R, και έξι τύπους πρωτεϊνών δέσμευσης IGF (IGFBPs), IGFBP-1 έως 6, έχουν αποδειχθεί ότι είναι καθοριστικής σημασίας για το σχηματισμό και την εξέλιξη των όγκων. Οι Solarek et al., (2019), παρείχαν στοιχεία ότι στο RCC, η σηματοδότηση IGF συνδέεται κυρίως με τις κυκλοφορούσες πρωτεΐνες συνδέτη - IGF1 και IGF2, που λαμβάνονται από πηγές άλλες από τα κύτταρα RCC. Πρότειναν ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα που σχετίζονται με τον όγκο που εκφράζουν IGF μπορεί να αποτελούν καλή πηγή.

Οι ενδοκυτταρικές οδοί σηματοδότησης που σχετίζονται με τη διέγερση του IR και του IGFR1 είναι διαφορετικές. Η σηματοδότηση IGFR1 σχετίζεται με τη ρύθμιση των γονιδίων που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό και την επακόλουθη μιτογόνο δραστηριότητα και τον έλεγχο της κινητικότητας, της προσκόλλησης και της αγγειογένεσης των καρκινικών κυττάρων (Cai et al, 2017). Τα στοιχεία για τη σημασία της σηματοδότησης IGF1 σε καρκίνους ελήφθησαν σε μια μελέτη που δείχνει ότι η δέσμευση του IGF-1 στον IGF-1R και η προς τα κάτω ρύθμιση αυτού του υποδοχέα είναι εξίσου αποτελεσματικά στην αναστολή της ανάπτυξης των κυτταρικών σειρών RCC. Οι Rasmuson et al. (2004), έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα IGF-1 στον ορό κατά τη διάγνωση συσχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση σε RCC. Άλλες μελέτες αποκάλυψαν ότι ο IGF-1 που συνδέεται με τον IGF-1R μπορεί να διεγείρει τη μίτωση και τη μετανάστευση των κυττάρων, να αποτρέψει την απόπτωση (μέσω της ενεργοποίησης των σηματοδοτικών μονοπατιών MAPK και PI3K) καθώς και να ενισχύσει την αγγειογένεση του όγκου μέσω της αύξησης των επιπέδων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Ibrahim & Yee, 2004). Η δραστηριότητα του IGF-1 μπορεί να ρυθμιστεί από την ανταγωνιστική δέσμευση του IGFBP-3. Η ανάλυση μικροσυστοιχίας

έδειξε αυξημένο mRNA του *IGFBP-3* στο 63% των καρκινωμάτων νεφρικών κυττάρων διαυγών κυττάρων και υψηλότερη ένταση χρώσης *IGFBP-3* σε υψηλού βαθμού (βαθμοί Fuhrman 3 και 4) καρκινώματα διαυγών κυττάρων νεφρού (Chuang et al. 2008). Η μελέτη Cremona στο 15ο έτος παρακολούθησης αποκάλυψε ότι οι ασθενείς στην ομάδα με το υψηλότερο πεμπτημόριο ινσουλίνης ορού είχαν 62% υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο (Perseghin et al., 2012).

3.2.4. Αδιποκίνες και λιπώδης ιστός

Ο λιπώδης ιστός δεν είναι μόνο χώρος αποθήκευσης λιπιδίων, αλλά δρα επίσης ως ενεργός ενδοκρινικός ιστός, εκκρίνοντας πολυάριθμες αδιποκίνες, όπως αδιπονεκτίνη, λεπτίνη, ρεζιστίνη, PAI 1, TNF-α, VEGF και IL-6 (Van Kruijsdijk et al., 2009). Τα αποτελέσματα των μελετών δείχνουν ότι τα λιποκύτταρα διευκολύνουν τη διαδικασία καρκινογένεσης και επίσης διαμορφώνουν το μικροπεριβάλλον του όγκου. Η αλληλεπίδραση μεταξύ λιποκυττάρων και καρκινικών κυττάρων έχει βρεθεί ότι προκαλεί μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένης της απολιπίδωσης των λιποκυττάρων, της ενισχυμένης απελευθέρωσης προφλεγμονωδών μορίων (PAI-1, IL-6 και IL-8) και μείωση των τελικών δεικτών διαφοροποίησης των λιποκυττάρων. Επομένως, τα λιποκύτταρα που σχετίζονται με τον καρκίνο αποκτούν φαινότυπους που μοιάζουν με ινοβλάστες και προάγουν τον καρκίνο (Ribeiro et al., 2012). Οι Zhang et al. (2012), παρατήρησαν σε ένα ζωικό μοντέλο παχυσαρκίας και καρκίνου μια 6-πλάσια αύξηση των στρωματικών λιπωδών κυττάρων στη συστηματική κυκλοφορία, η οποία συνέβαλε στην αύξηση της αγγείωσης του όγκου και στον ενισχυμένο πολλαπλασιασμό των γειτονικών καρκινικών κυττάρων. Βρέθηκε επίσης ότι τα στρωματικά κύτταρα του λίπους διεγείρουν τη μετάσταση του όγκου.

3.2.4.1. Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μια πρωτεΐνη ειδική για τα λιποκύτταρα που συντίθεται κυρίως από λευκό λιπώδη ιστό. ρυθμίζει τον κορεσμό και το σωματικό βάρος. Τα μη φυσιολογικά επίπεδα ή/και η δυσλειτουργία της λεπτίνης συνδέονται με υπερβολικό βάρος και ανεξέλεγκτη πρόσληψη ενέργειας. Η ανάλυση της συγκέντρωσης λεπτίνης σε παχύσαρκα και φυσιολογικού βάρους άτομα αποκάλυψε 5 έως 10 φορές μεγαλύτερα επίπεδα στην πρώτη ομάδα (Horiguchi et al., 2006). Επιπλέον, έχει αποκαλυφθεί η σχέση μεταξύ της υψηλότερης λεπτίνης και του κινδύνου μεταβολικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Τα αποτελέσματα των μελετών έχουν δείξει ότι η λεπτίνη θα μπορούσε να είναι ο σύνδεσμος μεταξύ της παχυσαρκίας και του καρκίνου. Η σηματοδότηση λεπτίνης μέσω του υποδοχέα λεπτίνης (LEPR) βρέθηκε να σχετίζεται με την εισβολή RCC]. Η λεπτίνη, ως πολυλειτουργική ορμόνη, εμπλέκεται στη ρύθμιση της ενεργειακής δαπάνης,

στην αναστολή της απόπτωσης και στη διέγερση του πολλαπλασιασμού και της αγγειογένεσης. Τα αποτελέσματα των μελετών έχουν δείξει τη συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων συγκεντρώσεων λεπτίνης στον ορό και της υπερέκφρασης των υποδοχέων λεπτίνης και της εισβολής και εξέλιξης του RCC (Chen et al., 2013). Τα επίπεδα της λεπτίνης έχουν αναφερθεί ότι συσχετίζονται με μεγαλύτερη παχυσαρκία στους ανθρώπους, καθώς και με υψηλότερο επιπολασμό καρκίνων σε παχύσαρκα άτομα. Αυτό το μόριο ενισχύει την προφλεγμονώδη σηματοδότηση εντός του κυττάρου, διεγείρει τις μιτογόνες επιδράσεις, προάγει την αγγειογένεση και επάγει EMT, συμβάλλοντας έτσι στην εξέλιξη του όγκου. Η λεπτίνη βρέθηκε ότι ενεργοποιεί τα μονοπάτια MAPK, Jak/Stat και PI3K/AKT, προάγοντας έτσι την ογκογόνο σηματοδότηση, την αγγειογένεση και την ανοσοτροποποίηση, οδηγώντας σε ενισχυμένο πολλαπλασιασμό και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Προτάθηκε ότι η ενεργοποίηση των εξωκυτταρικών ρυθμιζόμενων με σήμα κινάσων (ERK1/2) και της κινάσης Janus/μετατροπέα σήματος και του ενεργοποιητή της μεταγραφής 3 (JAK/STAT3) εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό του RCC στο Caki-2 που προκαλείται από τη λεπτίνη κύτταρα. Η ενισχυμένη με λεπτίνη καρκινογένεση σχετίζεται με τη διέγερση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, την αναστολή της απόπτωσης και την ανοδική ρύθμιση του VEGF μέσω των HIF-1α και NF-κB. Σε παχύσαρκους ασθενείς, τα υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης βρέθηκαν να προάγουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και τη μετάσταση (Teoh & Das, 2016).

3.2.4.2. Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη, η οποία ασκεί ευαισθητοποιητικές στην ινσουλίνη, αντιφλεγμονώδεις και αντι-αποπτωτικές ιδιότητες, ρυθμίζει πολλές κρίσιμες διεργασίες όπως ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπιδίων. Η αδιπονεκτίνη, που εκκρίνεται κυρίως από τον λευκό λιπώδη ιστό, είναι ρυθμιστής του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων και της ενεργειακής ομοιόστασης. Η παχυσαρκία έχει βρεθεί ότι μειώνει την αδιπονεκτίνη ορού, ενώ η απώλεια βάρους μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ορού (Corròla et al., 2009). Η αδιπονεκτίνη ορού βρέθηκε να σχετίζεται δυσμενώς με το RCC. Η αδιπονεκτίνη φαίνεται να έχει αντικαρκινικές ιδιότητες αφού παρεμποδίζει την αγγειογένεση και μειώνει τη διήθηση των μακροφάγων μέσω της καταστολής των μονοπατιών mTOR και Stat3 και της διέγερσης της 5'AMP-ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK) και της δραστηριότητας κασπάσης. Παρεμποδίζει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων μέσω της βλάβης των ενδοκυτταρικών μεσολαβητών π.χ. PI3K-AKT, ERK1 και ERK2, STAT3 και WNT-β-κατενίνης, οδηγώντας σε μεγαλύτερη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και απόπτωση. Έτσι, φαίνεται να προστατεύει από την καρκινογένεση (Dalamaga et al., 2012). Αυτή η πρόταση επιβεβαιώθηκε σε μια μελέτη σε ζώα στην οποία ποντίκια με υποαδιπονεκτιναιμία υπέφεραν από επιταχυνόμενο σχηματισμό όγκων στο ήπαρ. Σε μια άλλη μελέτη, τα χαμηλά επίπεδα

αδιπονεκτίνης στο αίμα συσχετίστηκαν σημαντικά με το μέγεθος του όγκου και τη μετάσταση του RCC. Σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ορού ολικής και υψηλού μοριακού βάρους (HMW) αδιπονεκτίνης αναφέρθηκαν σε ασθενείς με RCC με μετάσταση σε σύγκριση με μη μεταστατικό RCC (Horiguchi et al., 2008). Επιπλέον, οι de Martino et al. (2016), παρατήρησαν ότι η χαμηλότερη προεγχειρητική αδιπονεκτίνη ορού σχετίζεται με χαρακτηριστικά βιολογικά επιθετικού RCC, μετάστασης και επιβίωσης. Ωστόσο, οι Horiguchi et al. (2006), βρήκαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της ολικής αδιπονεκτίνης στον ορό και του ΔΜΣ καθώς και μεταξύ των υψηλών συγκεντρώσεων των επιπέδων ολικής αδιπονεκτίνης και της επιθετικότητας του RCC και της φτωχής επιβίωσης. Οι Kelesidis et al., (2009), διαπίστωσαν, ότι η σηματοδότηση της αδιπονεκτίνης θα μπορούσε να ενισχυθεί εν μέρει από την T-καντερίνη, η οποία επίσης δεσμεύει ισχυρά την αδιπονεκτίνη HMW. Αρκετές μελέτες επιβεβαίωσαν το ρόλο της T-καντερίνης στη ρύθμιση της εξέλιξης αρκετών τύπων καρκίνων μέσω του αντίκτυπου στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των κυττάρων του όγκου και στην ενδοογκική αγγειογένεση (Philippova et al., 2009). Οι Ito et al., (2017), πρότειναν ότι ενώ η αδιπονεκτίνη που απελευθερώνεται από τον περινεφρικό λιπώδη ιστό μπορεί να επηρεάσει την επιθετικότητα του RCC μέσω της αλλαγής του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο περινεφρικό λίπος ρυθμισμένο μέσο δεν φαίνεται να σχετίζονται σημαντικά με την επιθετικότητα του RCC. Επιπλέον, η εξωγενής αδιπονεκτίνη αποδείχθηκε ότι ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων *in vitro* σε έναν μηχανισμό που σχετίζεται με την αναστολή της απόπτωσης και ρυθμίζεται από την πρωτεϊνική κινάση και τη δραστηριότητα πρωτεΐνης που σχετίζεται με την απόπτωση. Οι αποκλίσεις στα αποτελέσματα των μελετών δεν είναι σαφείς. Ωστόσο, θα μπορούσαν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι η παρουσία, για παράδειγμα, διαβήτη, υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου, αλλά και το φυλετικό υπόβαθρο και ο κirkάδιος ρυθμός, μπορεί να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων αδιπονεκτινών. Επιπλέον, οι Grossmann et al., (2012), πρότειναν ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και λεπτίνης και επίσης η ισορροπία μεταξύ τους φαίνεται να είναι κρίσιμοι παράγοντες στην καρκινογένεση που σχετίζεται με την παχυσαρκία.

3.2.5. Λιπαρά οξέα

Υπάρχουν πολλές αναφορές σχετικά με αυξημένη εκροή λιπαρών οξέων σε παχύσαρκα άτομα. Η επιθετικότητα των όγκων βασίζεται στην αύξηση της χρήσης λιπιδίων εντός των καρκινικών κυττάρων και αυτό επιτυγχάνεται μέσω της σύνθεσης λιπαρών οξέων (FA) *de novo* (Beloribi-Djefafilia et al., 2016). Τα λιπαρά οξέα επιτρέπουν στα κύτταρα να αυξάνουν τις ενεργειακές αποδόσεις, ενώ τα παράγωγα λιπαρών οξέων θεωρούνται βασικά συστατικά της δομής των καρκινικών κυττάρων. Ενώ η ενδογενής λιπογένεση καθίσταται ανεπαρκής σε ταχέως

αναπτυσσόμενους, επιθετικούς καρκίνους, αυξάνουν την πρόσληψη λιπαρών οξέων από το εξωτερικό. Τα λιποκύτταρα που σχετίζονται με τον καρκίνο ξεκινούν την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων για την απελευθέρωση FA. Η πρωτεΐνη 4 που δεσμεύει λιπαρά οξέα (FABP4) βρέθηκε ότι διευκολύνει τη μεταφορά FA που προέρχονται από λιποκύτταρα μεταξύ των σχετιζόμενων με τον καρκίνο λιποκυττάρων και των καρκινικών κυττάρων, ενώ το CD36 διευκολύνει την πρόσληψη FA, παρέχοντας έτσι στους όγκους αρκετή ενέργεια για ανάπτυξη και πρόοδο (Gharpure et al., 2018).

Η ανάλυση μιας βάσης δεδομένων περισσότερων από 2000 ccRCC ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση νεφρικής μάζας αποκάλυψε σημαντικά αυξημένη ρύθμιση της συνθάσης λιπαρών οξέων (FASN) στην ομάδα με φυσιολογικό ΔΜΣ, η οποία ήταν μειωμένη στους παχύσαρκους ασθενείς. Επιπλέον, η υψηλότερη έκφραση FASN συσχετίστηκε με την παρουσία πιο επιθετικής νόσου και κακής πρόγνωσης σε διάφορους τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του RCC (Nguyen et al., 2010). Η υπερέκφραση του FASN προτάθηκε ότι μειώνει την ειδική για τον καρκίνο επιβίωση]. Το FASN βρέθηκε να σχετίζεται με κακή πρόγνωση σε RCC και άλλους καρκίνους. Επιπλέον, μια *in vitro* μελέτη έδειξε ότι η φαρμακολογική αναστολή του FASN παρεμπόδιζε την ανάπτυξη όγκου RCC. Ωστόσο, οι Albiges et al. (2016), παρατήρησαν σημαντική μείωση της έκφρασης του γονιδίου *FASN* σε παχύσαρκους ασθενείς με RCC σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ ($p = 0,034$). Οι παχύσαρκοι ασθενείς με υψηλή έκφραση FASN είχαν σημαντικά μεγαλύτερο OS (36,8 μήνες – διάμεσος), ενώ οι ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ είχαν μέση επιβίωση μόνο περίπου 15 μήνες (διάμεσος) ($p = 0,002$).

Εκτός από τις διαφορές στην έκφραση *FASN*, οι Hakimi et al. (2013), παρατήρησαν διακριτή έκφραση του άμεσου ανάντη ενζύμου ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης (*ACACA*) και το επίπεδο της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης-ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης (*ACC*) μεταξύ ασθενών με φυσιολογικό βάρος και παχύσαρκων. Τόσο το FASN όσο και το ACC είναι ένζυμα περιορισμού του ρυθμού που συμμετέχουν στη ρύθμιση της βιοσύνθεσης και του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων. Αυτή η διαδικασία βρέθηκε ότι είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του όγκου.

3.3. Υποδοχείς που ενεργοποιούνται με πολλαπλασιαστική υπεροξισώματος (PPARs)

Η υπεροικογένεια PPARs (PPAR α , PPAR β και PPAR γ) των μεταγραφικών παραγόντων που ενεργοποιούνται από συνδέτη που ανήκουν σε υποδοχείς πυρηνικών ορμονών ασκεί ποικίλες φυσιολογικές λειτουργίες. Έχει προταθεί ότι παίζουν ρόλο τόσο στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων όσο και στην ογκογένεση. Λίγες μελέτες έχουν αναφέρει τις προκαρκινογόνες επιδράσεις του PPAR α . Οι Yaghoubizadeh et al. (2020), έδειξαν ότι η υπερέκφραση του PPAR α στο

μικροπεριβάλλον του όγκου (TME) συσχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση. Με τη σειρά του, το PPAR γ βρέθηκε ότι ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, βελτιώνει το IR και εμπλέκεται στην ανάπτυξη φλεγμονών, αυτοάνοσων ασθενειών και καρκίνων. Παρατηρήθηκε υψηλή έκφραση του PPAR γ σε ιστό RCC, ενώ οι αγωνιστές PPAR γ (πιογλιταζόνη και τρογλιταζόνη) και ο ενδογενής συνδετήρας (15-δεοξυ-Δέλτα12,14-προσταγλανδίνη J2) (15dPGJ(2)) ανέστειλαν τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων RCC κυττάρων μέσω της διέγερσης της απόπτωσης και της διακοπής του κυτταρικού κύκλου G0/G1. Εκτός από την ενεργοποίηση της απόπτωσης, η 15-δεοξυ-δέλτα12,14-προσταγλανδίνη J2 βρέθηκε να ασκεί κυτταροτοξικά αποτελέσματα στα κύτταρα RCC μέσω της διέγερσης της C-Jun N τερματικής κινάσης (μονοπάτια JNK)/MAPK και Akt. Οι Mao et al. (2015), διαπίστωσαν ότι η υπερέκφραση του PPAR β/δ συσχετίστηκε με την υψηλότερη ενεργοποίηση της β -κατενίνης καθώς και της συνδεσίνης 43, παράγοντα έναρξης ευκαρυωτικής μετάφρασης 4 γάμμα 1 (EIF4G1), βήτα υποδοχέα αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGFR β), Akt1 και εξαρτώμενη από κυκλίνη κινάση 1 (CDK1), η οποία διέγειρε την εξέλιξη του όγκου (κολοορθική). και προώθησε την έκφραση αρκετών προ-μεταστατικών γονιδίων. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η προκαλούμενη από PPAR γ ρύθμιση προς τα πάνω της φωσφατάσης και του ομόλογου τενσίνης (PTEN) είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της σηματοδότησης PI3K, μειώνοντας έτσι την αυτοανανέωση και την επιθετικότητα των καρκινικών βλαστικών κυττάρων (Liu et al., 2013). Το PPAR γ αποκαλύφθηκε επίσης ότι ασκεί προ-αποπτωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες καθώς και μείωση της αναδιαμόρφωσης της ECM και της EMT, περιορίζοντας έτσι τη μετάσταση του όγκου. Τα προαναφερθέντα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει σχέση σχετικά με το ρόλο των PPAR στην ανάπτυξη καρκίνου λόγω του διπλού ρόλου τους σε αυτή τη διαδικασία (Shen et al., 2012).

3.4. Υπερμεθυλίωση DNA, miRNAs και μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs)

Σύμφωνα με μελέτες, στους καρκίνους, υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που επηρεάζουν την γονιδιακή έκφραση που σχετίζεται με την παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένης της μεθυλίωσης του DNA, των SNPs, της τροποποίησης ιστόνης και των miRNAs (Mendoza-Perez et al., 2017). Η ανάλυση της επίδρασης της υπερμεθυλίωσης 20 γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία στη νεφρική καρκινογένεση και την πρόγνωση αποκάλυψε ότι τα γονίδια του νευροπεπτιδίου Y, της λεπτίνης και του υποδοχέα λεπτίνης ήταν σημαντικά πιο υπερμεθυλιωμένα σε σύγκριση με τον φυσιολογικό παρακείμενο ιστό παρεγχύματος ($p < 0,0001$). Η υπερμεθυλίωση του γονιδίου του υποδοχέα λεπτίνης αποδείχθηκε ότι μειώνει την έκφραση της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης και ορισμένοι ερευνητές έχουν προτείνει ότι αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου. Η μείωση των επιπέδων των υποδοχέων μπορεί να μεταφραστεί σε μειωμένη ικανότητα άσκησης

αντιμεταστατικών επιδράσεων με τη μεσολάβηση της ενεργοποίησης των ενζύμων μεταλλοπρωτεϊνάσης μήτρας. Με τη σειρά του, η εξέταση της κατάστασης μεθυλίωσης του προαγωγέα 10 βιολογικά σημαντικών ογκοκατασταλτικών και καρκινικών γονιδίων (*VHL* , *p16(INK4a)* , *p14(ARF)* , *APC* , *MGMT* , *GSTP1* , *RARBeta2* , *RASSF1A* , *E-cadherin* και *Timp-3*) σε 100 όγκους νεφρού κατέδειξαν την εμφάνιση υπερμεθυλίωσης σε όλους τους ιστολογικούς τύπους κυττάρων και βαθμούς και στάδια . Αυτή η διαδικασία είναι κοινή στους καρκίνους και μπορεί να συμβεί σχετικά νωρίς στην ανάπτυξη τους, διαταράσσοντας δυνητικά κρίσιμες οδούς και ευνοώντας την ογκογένεση των νεφρών. Το προφίλ της υπερμεθυλίωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του τύπου του καρκίνου του νεφρού και την πρόβλεψη της κλινικής έκβασης του ασθενούς (Dulaimi et al., 2004). Υψηλής ανάλυσης επιγονιδιωματικοί και γονιδιωματικοί χάρτες όγκων RCC έχουν δείξει ότι τα RCC χαρακτηρίζονται από έναν σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό υπερμεθυλωμένων θέσεων και ότι οι περισσότερες από τις διαφορικά μεθυλωμένες περιοχές εντοπίστηκαν στις ενισχυτικές περιοχές του γονιδιώματος του νεφρού. Παρά τον εντοπισμό πολυάριθμων υπερμεθυλωμένων θέσεων στο RCC, δεν υπάρχουν σχεδόν καθόλου αναφορές που να περιγράφουν τη συσχέτισή τους με κλινικά αποτελέσματα και επιβίωση χωρίς νόσο στο RCC. Σε μεγαλύτερη προοπτική, ο προσδιορισμός των εκτροπών στη μεθυλίωση του DNA μπορεί να βοηθήσει στη σαφή διάκριση του RCC από τους φυσιολογικούς ιστούς (Hu et al., 2014).

Εκτός από τη μεθυλίωση, η παρουσία του Gln223Arg (A/G) rs1137101 SNP βρέθηκε επίσης να επηρεάζει τον κίνδυνο RCC και την επιβίωση των ασθενών. Ο γονότυπος GG σχετίζεται με πιο επιθετική συμπεριφορά όγκου και μικρότερη επιβίωση σε σύγκριση με τους γονότυπους GA και AA. Άλλες μελέτες έχουν προτείνει τη σχέση μεταξύ του κινδύνου RCC και των πολυμορφισμών σε γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως το *FTO* και το *ADIPOQ* , και τα γονίδια στα μονοπάτια σηματοδότησης mTOR (Zhang et al., 2015). Οι Brennan et al., (2009) παρατήρησαν ότι το αλληλόμορφο *FTO* A, το οποίο σχετίζεται με αυξημένο ΔΜΣ, συσχετίζεται επίσης με έναν ασθενή αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του νεφρού, ο οποίος είναι πιο εμφανής πριν από την ηλικία των 50 ετών (OR = 1,44, CI 1,09–1,90). Με τη σειρά τους, οι Zhang et al. (2015), βρήκαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ccRCC σε φορείς της παραλλαγής rs182052 A αλληλόμορφο του γονιδίου της *αδιπονεκτίνης* (προσαρμοσμένο OR, 1,36 και 95% CI, 1,07–1,74 για AA έναντι GG, $p = 0,013$, 5,91% και προσαρμοσμένο CI, 1,04–1,56 για AA έναντι GG+AG, $p = 0,019$) και αυτή η θετική σχέση ήταν πιο εμφανής σε υπέρβαρα άτομα. Τόσο οι ασθενείς με ccRCC όσο και τα υγιή άτομα ελέγχου που είχαν αλληλόμορφα A του rs182052 είχαν χαμηλότερη αδιπονεκτίνη ορού νηστείας.

Η ανάλυση γονιδίων με εκφράσεις που συσχετίστηκαν τόσο με το ccRCC όσο και με την παχυσαρκία αποκάλυψε πέντε υποψηφίους: βαριά σταθερά ανοσοσφαιρίνης άλφα 1 (*IGHA1*) και σταθερά ανοσοσφαιρίνης κ (*IGKC*), που δρουν ως ογκογονίδια, καθώς και μονοαμινοξειδάση A (*MAOA*), βλεννίνη- 20 (*MUC20*) και δυναμικό παροδικού υποδοχέα μελαστατίνη 3 (*TRPM3*), που

είναι ογκοκατασταλτικά γονίδια. Με τη σειρά του, μια πολυφασική μελέτη τριών ανεξάρτητων σαρώσεων σε όλο το γονιδίωμα (3530 περιπτώσεων και 5714 ελέγχων) που αξιολογούσε γενετικές παραλλαγές σε γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία και κίνδυνο RCC εντόπισε πέντε τόπους ευαισθησίας σε RCC: *ILIRAPL2* (rs10521506-G), *PLIN2* (rs22295), *SMAD3* (rs4601989-A), *MED13L* (rs10850596-A) και *TSC1* (rs3761840-G) (Shu et al., 2017). Το *ILIRAPL2* ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων ιντερλευκίνης-1 (IL-1R), το *PLIN2* κωδικοποιεί την περιλιπίνη 2 (ονομάζεται επίσης αδιποφιλίνη ή πρωτεΐνη που σχετίζεται με τη διαφοροποίηση του λιπώδους ιστού), το *SMAD3* παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας της γλυκόζης και το *TSC1* είναι ένας κρίσιμος κατασταλτικός όγκος μονοπάτι mTOR. Η περιλιπίνη 2 των ούρων έχει προταθεί ως βιοδείκτης πρώιμου προσυμπτωματικού ελέγχου για RCC, που επιτρέπει τη διαφοροποίηση μεταξύ καρκινοπαθών και υγιών ελέγχων, καλοήθων όγκων νεφρού, μη καρκινικών νεφρικών παθήσεων και άλλων καρκίνων, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων της ουροδόχου κύστης και του προστάτη. Η ολοκληρωμένη ανάλυση οδού εντόπισε νέους παθογόνους παράγοντες ccRCC: υποδοχέας αρυλ-υδρογονάνθρακα (AHR), κεφαλή κόκκου-2 (GRHL2) και KIAA0101. Η έκφραση του *GRHL2* συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής της νόσου και παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά την προσαρμογή για βαθμό και στάδιο (αναλογία κινδύνου (HR), 3,47, $p = 0,012$). Με τη σειρά τους, οι ασθενείς με θετική έκφραση *KIAA0101* είχαν χειρότερη επιβίωση χωρίς νόσο (HR, 3,64, $p < 0,001$). Επιπλέον, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η σίγαση του *KIAA0101* συσχετίστηκε με μείωση της μετανάστευσης των καρκινικών κυττάρων του νεφρού και της εισβολής in vitro (Butz et al., 2014). Πολλά άρθρα δείχνουν μια σημαντική σχέση μεταξύ του επιπέδου έκφρασης του *LEPR* και της επιθετικότητας του όγκου, της εισβολής, της μετάστασης και της κλινικής έκβασης στο RCC. Τα μειωμένα επίπεδα *LEPR* προτάθηκαν ότι σχετίζονται με πιο επιθετικούς όγκους. Φαίνεται ότι η μείωση της έκφρασης *LEPR* σε όγκους RCC μπορεί να σχετίζεται με τη μεθυλίωση στις θέσεις CpG που σχετίζονται με τον υποκινητή του *LEPR* (Cheng et al., 2012).

Ορισμένες μελέτες έχουν υπογραμμίσει τη σημασία του επιλεγμένου miRNA που σχετίζεται με την παχυσαρκία για τη ρύθμιση της καρκινογένεσης. Για παράδειγμα, η υπερέκφραση του miR-143 αποδείχθηκε ότι εμποδίζει την ανάπτυξη του όγκου μέσω της αναστολής του Bcl2, των δραστηριοτήτων εξωκυτταρικού σήματος ρυθμιζόμενης κινάσης-5 (ERK5) και του ογκογονιδίου KRAS (ιός σαρκώματος αρουραίων Kirsten). Η έκφραση του ογκογόνου miR-221 συσχετίστηκε θετικά με το ΔΜΣ (ειδικά στις γυναίκες), αλλά βρέθηκε επίσης ότι ρυθμίζει τη δεξαμενή καρκινικών βλαστικών κυττάρων και διεγείρει τη μετάβαση από το επιθήλιο στο μεσεγχυματικό, διευκολύνοντας έτσι την καρκινογένεση (Hwang et al., 2013). Σύμφωνα με μελέτες, τα miR-204-5p και miR-139-5p είναι σημαντικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεση του ccRCC. Το miR-204-5p βρέθηκε ότι ρυθμίζει την ογκογένεση και την υποτροπή του ccRCC και ότι συσχετίζεται αντιστρόφως με 13 γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Οι ασθενείς με χαμηλή έκφραση του miR-204,

συνοδευόμενη από αυξημένα επίπεδα miR-21, βρέθηκαν να έχουν τη χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με άλλες ομάδες. Μειωμένα επίπεδα miR-204-5p βρέθηκαν σε ασθενείς με ασθενείς με RCC που προχώρησαν σε μεταστατική νόσο σε σύγκριση με εκείνους χωρίς εξέλιξη. Ως εκ τούτου, έχει προταθεί ότι αυτό το miRNA μπορεί να δρα ως ογκοκατασταλτικό. Σε σειρές μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων, η ενισχυμένη έκφραση του miR-204-5p διεγείρει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και ενίσχυσε τη συσσώρευση σταγονιδίων λιπιδίων. Δεδομένου ότι η έκφραση miR-204-5p βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με το ΔΜΣ, φαίνεται εύλογο ότι αυτό το miRNA μπορεί να συμβάλλει στην επανεμφάνιση του ccRCC μέσω της σύνδεσής του με την παχυσαρκία. Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η ογκοκατασταλτική λειτουργία του miR-139-5p σχετίζεται με υποτροπή ή μετάσταση. Μειωμένη έκφραση του miR-139-5p παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νεφρεκτομή ccRCC με υποτροπή. Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα επίπεδα miR-139-5p συσχετίστηκαν με την επιβίωση ασθενών με ccRCC (Elmore et al., 2021).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα αποδεικνύεται η σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και της ανάπτυξης καρκίνου των νεφρών. Διάφοροι μηχανισμοί μπορούν να εμπλέκονται σε αυτή την αλληλεπίδραση. Ωστόσο, την ίδια στιγμή, η παχυσαρκία φαίνεται να παρατείνει τη συνολική επιβίωση ως αποτέλεσμα ενός φαινομένου που ονομάζεται «παράδοξο της παχυσαρκίας».

Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού που προκαλείται από την παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε μη φυσιολογική έκκριση λιποκινών (π.χ. λεπτίνη, TNF- α και IL-6), οι οποίες συμβάλλουν στην εμφάνιση και ανάπτυξη καρκίνου του νεφρού. Η παχυσαρκία συνήθως συνοδεύεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία αυξάνει τον αυξητικό παράγοντα που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF)-1. Ο υψηλός IGF-1 αναφέρεται ότι είναι παράγοντας κινδύνου για ογκογένεση.

Επιπλέον, τα παχύσαρκα άτομα ήταν γνωστά με υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων, τα οποία προάγουν την καρκινογόνο δράση του IGF, με αποτέλεσμα υψηλό κίνδυνο καρκίνου του νεφρού. Το υπερβολικό βάρος/παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου στη συνολική ανάλυση, καθώς και στην ανάλυση δόσης-απόκρισης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Adams, K.F.; Leitzmann, M.F.; Albanes, D.; Kipnis, V.; Moore, S.C.; Schatzkin, A.; Chow, W.-H. Body Size and Renal Cell Cancer Incidence in a Large US Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* **2008**, *168*, 268–277.

Albiges, L.; Hakimi, A.A.; Xie, W.; McKay, R.R.; Simantov, R.; Lin, X.; Lee, J.-L.; Rini, B.I.; Srinivas, S.; Bjarnason, G.A.; et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J. Clin. Oncol.* **2016**, *34*, 3655–3663.

An, J.; Rettig, M.B. Mechanism of von Hippel-Lindau protein-mediated suppression of nuclear factor kappa B activity. *Mol. Cell. Biol.* **2005**, *25*, 7546–7556.

Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al.: Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: A population-based study. *Lancet Oncol* 16:36-46, 2015

Aurilio, G.; Piva, F.; Santoni, M.; Cimadamore, A.; Sargentoni, G.; Lopez-Beltran, A.; Cheng, L.; Battelli, N.; Nolè, F.; Montironi, R. The Role of Obesity in Renal Cell Carcinoma Patients: Clinical-Pathological Implications. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 5683.

Azzarà, A.; Pirillo, C.; Giovannini, C.; Federico, G.; Scarpato, R. Different repair kinetic of DSBs induced by mitomycin C in peripheral lymphocytes of obese and normal weight adolescents. *Mutat. Res.* **2016**, *789*, 9–14.

Behrens G, Leitzmann MF: The association between physical activity and renal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 108:798-811, 2013

Beloribi-Djefafli, S.; Vasseur, S.; Guillaumond, F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells. *Oncogenesis* **2016**, *5*, e189.

Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85:984–90.

Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, *68*, 394–424.

Brennan, P.; McKay, J.; Moore, L.; Zaridze, D.; Mukeria, A.; Szeszenia-Dabrowska, N.; Lissowska, J.; Rudnai, P.; Fabianova, E.; Mates, D.; et al. Obesity and cancer: Mendelian randomization approach utilizing the FTO genotype. *Int. J. Epidemiol.* **2009**, *38*, 971–975.

Brestoff, J.R.; Artis, D. Immune Regulation of Metabolic Homeostasis in Health and Disease. *Cell* **2015**, *161*, 146–160.

Budny, A.; Grochowski, C.; Kozłowski, P.; Kolak, A.; Kamińska, M.; Budny, B.; Abramiuk, M.; Burdan, F. Obesity as a tumour development triggering factor. *Ann. Agric. Environ. Med.* **2019**, *26*, 13–23.

Butz, H.; Szabó, P.M.; Nofech-Mozes, R.; Rotondo, F.; Kovacs, K.; Mirham, L.; Girgis, H.; Boles, D.; Patocs, A.; Yousef, G.M. Integrative bioinformatics analysis reveals new prognostic biomarkers of clear cell renal cell carcinoma. *Clin. Chem.* **2014**, *60*, 1314–1326.

Cai, W.; Sakaguchi, M.; Kleinridders, A.; Gonzalez-Del Pino, G.; Dreyfuss, J.M.; O'Neill, B.T.; Ramirez, A.K.; Pan, H.; Winnay, J.N.; Boucher, J.; et al. Domain-dependent effects of insulin and IGF-1 receptors on signalling and gene expression. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14892.

Cao, Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 107–115.

Cardillo, MR; Ippoliti, F. Ιντερλευκίνη-6, ιντερλευκίνη-10 και έκφραση πρωτεΐνης θερμικού σοκ-90 σε νεοπλασίες του νεφρικού επιθηλίου και στο περιβάλλον νεφρικό παρέγχυμα με φυσιολογική εμφάνιση. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **2007**, *20*, 37–46.

Chappell, J.C.; Payne, L.B.; Rathmell, W.K. Hypoxia, angiogenesis, and metabolism in the hereditary kidney cancers. *J. Clin. Investig.* **2019**, *129*, 442–451.

Chen, C.; Chang, Y.C.; Lan, M.S.; Breslin, M. Leptin stimulates ovarian cancer cell growth and inhibits apoptosis by increasing cyclin D1 and Mcl-1 expression via the activation of the MEK/ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways. *Int. J. Oncol.* **2013**, *42*, 1113–1119.

Cheng, S.P.; Liu, C.L.; Hsu, Y.C.; Chang, Y.C.; Huang, S.Y.; Lee, J.J. Regulation of leptin receptor expression in human papillary thyroid cancer cells. *BioMed. Pharmacother.* **2012**, *66*, 469–473.

Choi, Y.; Park, B.; Jeong, B.C.; Seo, S.I.; Jeon, S.S.; Choi, H.Y.; Adami, H.O.; Lee, J.E.; Lee, H.M. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: A clinical-based cohort and meta-analysis. *Int. J. Cancer* **2013**, *132*, 625–634.

Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:245–57.

Christakis NA, Fowler JH. *The spread of obesity in a large social network over 32 years.* *N Engl J Med.* 2007;357(4):370–379.

Chuang, S.-T.; Patton, K.T.; Schafernak, K.T.; Papavero, V.; Lin, F.; Baxter, R.C.; Teh, B.T.; Yang, X.J. Over expression of insulin-like growth factor binding protein 3 in clear cell renal cell carcinoma. *J. Urol.* **2008**, *179*, 445–449.

Coppola, A.; Marfella, R.; Coppola, L.; Tagliamonte, E.; Fontana, D.; Liguori, E.; Cirillo, T.; Cafiero, M.; Natale, S.; Astarita, C. Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women. *Int. J. Cardiol.* **2009**, *134*, 414–416.

Dalamaga, M.; Diakopoulos, K.N.; Mantzoros, C.S. The role of adiponectin in cancer: A review of current evidence. *Endocr. Rev.* **2012**, *33*, 547–594.

Danhe Zhao. Research progress on the correlation between obesity related factors and cancer. *Cancer Res Clin* 2016;28:426–9.

Darling AL, Abar L, Norat T: WCRF-AICR continuous update project: Systematic literature review of prospective studies on circulating 25-hydroxyvitamin D and kidney cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 164:85-89, 2016

Deckers IA, van den Brandt PA, van Engeland M, et al.: Long-term dietary sodium, potassium and fluid intake: Exploring potential novel risk factors for renal cell cancer in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Br J Cancer* 110:797-801, 2014

de Martino, M.; Leitner, C.V.; Hofbauer, S.L.; Lucca, I.; Haitel, A.; Shariat, S.F.; Klatte, T. Serum Adiponectin Predicts Cancer-specific Survival of Patients with Renal Cell Carcinoma. *Eur. Urol. Focus* **2016**, 2, 197–203.

Dinsa G, Goryakin Y, Fumagalli E, et al. Obesity and socioeconomic status in developing countries: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2012;13(11):1067–1079.

Dudzinski, S.O.; Bader, J.E.; Beckermann, K.E.; Young, K.L.; Hongo, R.; Madden, M.Z.; Abraham, A.; Reinfeld, B.E.; Ye, X.; MacIver, N.J.; et al. Leptin Augments Antitumor Immunity in Obesity by Repolarizing Tumor-Associated Macrophages. *J. Immunol.* **2021**, 207, 3122–3130.

Dulaimi, E.; Ibanez de Caceres, I.; Uzzo, R.G.; Al-Saleem, T.; Greenberg, R.E.; Polascik, T.J.; Babb, J.S.; Grizzle, W.E.; Cairns, P. Promoter hypermethylation profile of kidney cancer. *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 3972–3979.

Dy GW, Gore JL, Forouzanfar MH, et al.: Global burden of urologic cancers, 1990-2013. *Eur Urol* 71:437-446, 2017

Elmore, L.W.; Greer, S.F.; Daniels, E.C.; Saxe, C.C.; Melner, M.H.; Krawiec, G.M.; Cance, W.G.; Phelps, W.C. Blueprint for cancer research: Critical gaps and opportunities. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, 71, 107–139.

Gansler T, Fedewa S, Amin MB, et al.: Trends in reporting histological subtyping of renal cell carcinoma: Association with cancer center type. *Hum Pathol* 74:99-108, 2018

Gatica, R.; Bertinat, R.; Silva, P.; Carpio, D.; Ramírez, M.J.; Slebe, J.C.; Martín, R.S.; Nualart, F.; Campistol, J.M.; Caelles, C.; et al. Altered expression and localization of insulin receptor in proximal tubule cells from human and rat diabetic kidney. *J. Cell. Biochem.* **2013**, 114, 639–649.

George SM, Moore SC, Chow WH, et al.: A prospective analysis of prolonged sitting time and risk of renal cell carcinoma among 300,000 older adults. *Ann Epidemiol* 21:787-790, 2011

Gharpure, K.M.; Pradeep, S.; Sans, M.; Rupaimoole, R.; Ivan, C.; Wu, S.Y.; Bayraktar, E.; Nagaraja, A.S.; Mangala, L.S.; Zhang, X.; et al. FABP4 as a key determinant of metastatic potential of ovarian cancer. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 2923.

Gordan, J.D.; Lal, P.; Dondeti, V.R.; Letrero, R.; Parekh, K.N.; Oquendo, C.E.; Greenberg, R.A.; Flaherty, K.T.; Rathmell, W.K.; Keith, B.; et al. HIF- α effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma. *Cancer Cell* **2008**, *14*, 435–446.

Grossmann, M.E.; Cleary, M.P. The balance between leptin and adiponectin in the control of carcinogenesis—Focus on mammary tumorigenesis. *Biochimie* **2012**, *94*, 2164–2171.

Gudas, L.J.; Fu, L.; Minton, D.R.; Mongan, N.P.; Nanus, D.M. The role of HIF1 α in renal cell carcinoma tumorigenesis. *J. Mol. Med.* **2014**, *92*, 825–836.

Häggström, C.; Rapp, K.; Stocks, T.; Manjer, J.; Bjørge, T.; Ulmer, H.; Engeland, A.; Almqvist, M.; Concin, H.; Selmer, R.; et al. Metabolic Factors Associated with Risk of Renal Cell Carcinoma. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e57475.

Haake, S.M.; Brooks, S.A.; Welsh, E.; Fulp, W.J.; Chen, D.-T.; Dhillon, J.; Haura, E.; Sexton, W.; Spiess, P.E.; Pow-Sang, J.; et al. Patients with ClearCode34-identified molecular subtypes of clear cell renal cell carcinoma represent unique populations with distinct comorbidities. *Urol. Oncol.* **2016**, *34*, 122.e1–122.e7.

Hakimi, A.A.; Voss, M.H.; Kuo, F.; Sanchez, A.; Liu, M.; Nixon, B.G.; Vuong, L.; Ostrovnya, I.; Chen, Y.B.; Reuter, V.; et al. Transcriptomic Profiling of the Tumor Microenvironment Reveals Distinct Subgroups of Clear Cell Renal Cell Cancer: Data from a Randomized Phase III Trial. *Cancer Discov.* **2019**, *9*, 510–525.

Han, M.S.; Jung, D.Y.; Morel, C.; Lakhani, S.A.; Kim, J.K.; Flavell, R.A.; Davis, R.J. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science* **2013**, *339*, 218–222.

Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* **2011**, *144*, 646–674.

Harding JL, Shaw JE, Peeters A, et al.: Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: Disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care* 38:264-270, 2015

Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults — a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*. 1999;282(16):1568–1575.

Hock LM, Lynch J, Balaji KC: Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: An analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol* 167:57-60, 2002 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Hoefflin, R.; Harlander, S.; Schäfer, S.; Metzger, P.; Kuo, F.; Schönenberger, D.; Adlesic, M.; Peighambari, A.; Seidel, P.; Chen, C.Y.; et al. HIF-1 α and HIF-2 α differently regulate tumour development and inflammation of clear cell renal cell carcinoma in mice. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 4111.

Holsten JE. Obesity and the community food environment: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2008;20(14):1–9.

Horiguchi, A.; Sumitomo, M.; Asakuma, J.; Asano, T.; Zheng, R.; Asano, T.; Nanus, D.M.; Hayakawa, M. Increased serum leptin levels and over expression of leptin receptors are associated with the invasion and progression of renal cell carcinoma. *J. Urol.* **2006**, *176*, 1631–1635.

Horiguchi, A.; Ito, K.; Sumitomo, M.; Kimura, F.; Asano, T.; Hayakawa, M. Decreased serum adiponectin levels in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2008**, *38*, 106–111.

Hosogai, N.; Fukuhara, A.; Oshima, K.; Miyata, Y.; Tanaka, S.; Segawa, K.; Furukawa, S.; Tochino, Y.; Komuro, R.; Matsuda, M.; et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* **2007**, *56*, 901–911.

Hwang, M.S.; Yu, N.; Stinson, S.Y.; Yue, P.; Newman, R.J.; Allan, B.B.; Dornan, D. miR-221/222 targets adiponectin receptor 1 to promote the epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e66502.

Hu, C.Y.; Mohtat, D.; Yu, Y.; Ko, Y.A.; Shenoy, N.; Bhattacharya, S.; Izquierdo, M.C.; Park, A.S.; Giricz, O.; Vallumsetla, N.; et al. Kidney cancer is characterized by aberrant methylation of tissue-specific enhancers that are prognostic for overall survival. *Clin. Cancer Res.* **2014**, *20*, 4349–4360.

Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al.: Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 114:101-108, 2005

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : *Personal Habits and Indoor Combustions. Volume 100 E.* Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2012

Ibrahim, Y.H.; Yee, D. Insulin-like growth factor-I and cancer risk. *Growth Horm. IGF Res.* **2004**, *14*, 261–269.

Incio, J.; Tam, J.; Rahbari, N.N.; Suboj, P.; McManus, D.T.; Chin, S.M.; Vardam, T.D.; Batista, A.; Babykutty, S.; Jung, K.; et al. PlGF/VEGFR-1 signaling promotes macrophage polarization and accelerated tumor progression in obesity. *Clin. Cancer Res.* **2016**, *22*, 2993–3004.

International Agency for Research on Cancer : *GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 v1.0.* <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>

Ito, R.; Narita, S.; Huang, M.; Nara, T.; Numakura, K.; Takayama, K.; Tsuruta, H.; Maeno, A.; Saito, M.; Inoue, T.; et al. The impact of obesity and adiponectin signaling in patients with renal cell carcinoma: A potential mechanism for the “obesity paradox”. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0171615.

Januszek-Trzciakowska A, Małacka-Tendera E, Klimek K, et al. Obesity risk factors in a representative group of Polish prepubertal children. *Arch Med Sci* 2014;10:880–5.

Kamat, A.M.; Shock, R.P.; Naya, Y.; Rosser, C.J.; Slaton, J.W.; Pisters, L.L. Prognostic value of body mass index in patients undergoing nephrectomy for localized renal tumors. *Urology* **2004**, *63*, 46–50.

Karami S, Lan Q, Rothman N, et al.: Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: A meta-analysis. *Occup Environ Med* 69:858-867, 2012

Karami S, Daugherty SE, Purdue MP: Hysterectomy and kidney cancer risk: A meta-analysis. *Int J Cancer* 134:405-410, 2014

Kelesidis, I.; Kelesidis, T.; Mantzoros, C.S. Adiponectin and cancer: A systematic review. *Br. J. Cancer* **2006**, *94*, 1221–1225.

Kerschbaum, E.; Nüssler, V. Cancer Prevention with Nutrition and Lifestyle. *Visc. Med.* **2019**, *35*, 204–209.

Kim B, Lee B, Park H, et al. Long working hours and overweight and obesity in working adults. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. 2016;28(1).

Klatte, T.; Seligson, D.B.; Riggs, S.B.; Leppert, J.T.; Berkman, M.K.; Kleid, M.D.; Yu, H.; Kabbinavar, F.F.; Pantuck, A.J.; Belldegrun, A.S. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 7388–7393.

Ko G, Chan J, Chan A, et al. Association between sleeping hours, working hours and obesity in Hong Kong Chinese: the ‘better health for better Hong Kong’ health promotion campaign. *International Journal of Obesity*. 2006;31(2):254–260.

Labochka D, Moszczuk B, Kukwa W, et al. Mechanisms through which diabetes mellitus influences renal cell carcinoma development and treatment: a review of the literature. *Int J Mol Med* 2016;38:1887–94.

Lawler, H.M.; Underkofler, C.M.; Kern, P.A.; Erickson, C.; Bredbeck, B.; Rasouli, N. Adipose tissue hypoxia, inflammation, and fibrosis in obese insulin-sensitive and obese insulin-resistant subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 1422–1428.

Li P, Znaor A, Holcatova I, et al.: Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. *Eur Urol* 67:1134-1141, 2015

Li, M.; Bu, R. Biological Support to Obesity Paradox in Renal Cell Carcinoma: A Review. *Urol. Int.* **2020**, *104*, 837–848.

Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK: Renal cell cancer among African Americans: An epidemiologic review. *BMC Cancer* 11:133, 2011

Lipworth L, Mumma MT, Cavanaugh KL, et al.: Incidence and predictors of end stage renal disease among low-income blacks and whites. *PLoS One* 7:e48407, 2012

Liu, L.; Yang, Z.; Xu, Y.; Li, J.; Xu, D.; Zhang, L.; Sun, J.; Xia, S.; Zou, F.; Liu, Y. Inhibition of oxidative stress-elicited AKT activation facilitates PPAR γ agonist-mediated inhibition of stem cell character and tumor growth of liver cancer cells. *PLoS ONE* **2013**, 8, e73038.

Liungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67:913–24.

Malekghasemi, S.; Majidi, J.; Baghbanzadeh, A.; Abdolalizadeh, J.; Baradaran, B.; Aghebati-Maleki, L. Tumor-Associated Macrophages: Protumoral Macrophages in Inflammatory Tumor Microenvironment. *Adv. Pharm. Ταύρος*. **2020** , 10 , 556–565.

Mao, F.; Xu, M.; Zuo, X.; Yu, J.; Xu, W.; Moussalli, M.J.; Elias, E.; Li, H.S.; Watowich, S.S.; Shureiqi, I. 15-Lipoxygenase-1 suppression of colitis-associated colon cancer through inhibition of the IL-6/STAT3 signaling pathway. *FASEB J.* **2015**, 29, 2359–2370.

Mendoza-Pérez, J.; Gu, J.; Herrera, L.A.; Tannir, N.M.; Zhang, S.; Matin, S.; Karam, J.A.; Wood, C.G.; Wu, X. Prognostic significance of promoter CpG island methylation of obesity-related genes in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *Cancer* **2017**, 123, 3617–3627.

Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al.: Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 176:816-825, 2016

Muz, B.; de la Puente, P.; Azab, F.; Azab, A.K. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia* **2015**, 3, 83–92.

Nguyen D, El-Serag H. The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2010;39(1):1–7.

Oreopoulos, A.; Padwal, R.; Kalantar-Zadeh, K.; Fonarow, G.C.; Norris, C.M.; McAlister, F.A. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis. *Am. Heart J.* **2008**, *156*, 13–22.

Osório-Costa, F.; Carnevalheira, J.B.C. TNF- α in obesity-associated colon cancer. *Transl. Gastrointest. Cancer* **2013**, *2*, 179–193.

Park, J.; Morley, T.S.; Kim, M.; Clegg, D.J.; Scherer, P.E. Obesity and cancer—Mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2014**, *10*, 455–465.

Parker, A.S.; Lohse, C.M.; Cheville, J.C.; Thiel, D.D.; Leibovich, B.C.; Blute, M.L. Greater body mass index is associated with better pathologic features and improved outcome among patients treated surgically for clear cell renal cell carcinoma. *Urology* **2006**, *68*, 741–746.

Perseghin, G.; Calori, G.; Lattuada, G.; Ragona, F.; Dugnani, E.; Garancini, M.P.; Crosignani, P.; Villa, M.; Bosi, E.; Ruotolo, G.; et al. Insulin resistance/hyperinsulinemia and cancer mortality: The Cremona study at the 15th year of follow-up. *Acta Diabetol.* **2012**, *49*, 421–428.

Philippova, M.; Joshi, M.B.; Kyriakakis, E.; Pfaff, D.; Erne, P.; Resink, T.J. A guide and guard: The many faces of T-cadherin. *Cell. Signal.* **2009**, *21*, 1035–1044.

Quail, D.F.; Dannenberg, A.J. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2019**, *15*, 139–154.

Rahib, L.; Smith, B.D.; Aizenberg, R.; Rosenzweig, A.B.; Fleshman, J.M.; Matrisian, L.M. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* **2014**, *74*, 2913–2921.

Rausch, M.; Weisberg, S.; Vardhana, P.; Tortorello, D. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int. J. Obes.* **2008**, *32*, 451–463.

Raval, R.R.; Lau, K.W.; Tran, M.G.; Sowter, H.M.; Mandriota, S.J.; Li, J.-L.; Pugh, C.W.; Maxwell, P.H.; Harris, A.L.; Ratcliffe, P.J. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. *Mol. Cell. Biol.* **2005**, *25*, 5675–5686.

Rasmuson, T.; Grankvist, K.; Jacobsen, J.; Olsson, T.; Ljungberg, B. Serum insulin-like growth factor-1 is an independent predictor of prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* **2004**, *43*, 744–748.

Ribeiro, R.J.; Monteiro, C.P.; Cunha, V.F.; Azevedo, A.S.; Oliveira, M.J.; Monteiro, R.; Fraga, A.M.; Príncipe, P.; Lobato, C.; Lobo, F.; et al. Tumor cell-educated periprostatic adipose tissue acquires an aggressive cancer-promoting secretory profile. *Cell. Physiol. Biochem.* **2012**, *29*, 233–240.

Sanchez, A.; Furberg, H.; Kuo, F.; Vuong, L.; Ged, Y.; Patil, S.; Ostrovnya, I.; Petruzella, S.; Reising, A.; Patel, P.; et al. Transcriptomic signatures related to the obesity paradox in patients with clear cell renal cell carcinoma: A cohort study. *Lancet Oncol.* **2020**, *21*, 283–293.

Scelo G, Li P, Chanudet E, et al.: Variability of sex disparities in cancer incidence over 30 years: The striking case of kidney cancer. *Eur Urol Focus* 10.1016/j.euf.2017.01.006

Scelo G, Purdue MP, Brown KM, et al. Genome-wide association study identifies multiple risk loci for renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2017;8:15724.

Scioli, MG; Storti, G.; D'Amico, F.; Gentile, P.; Kim, B.-S.; Cervelli, V.; Orlandi, A. Βλαστοκύτταρα που προέρχονται από λιπώδη ιστό στην εξέλιξη του καρκίνου: Νέες προοπτικές και ευκαιρίες. *Int. J. Mol. Sci.* **2019** , *20* , 3296.

Sciacca, L.; Cassarino, M.F.; Genua, M.; Vigneri, P.; Giovanna Pennisi, M.; Malandrino, P.; Squatrito, S.; Pezzino, V.; Vigneri, R. Biological effects of insulin and its analogs on cancer cells with different insulin family receptor expression. *J. Cell. Physiol.* **2014**, *229*, 1817–1821.

Shen, B.; Chu, E.S.; Zhao, G.; Man, K.; Wu, C.W.; Cheng, J.; Li, G.; Nie, Y.; Lo, C.; Teoh, N.; et al. PPARgamma inhibits hepatocellular carcinoma metastases in vitro and in mice. *Br. J. Cancer* **2012**, *106*, 1486–1494.

Shu, X.; Purdue, M.P.; Ye, Y.; Tu, H.; Wood, C.G.; Tannir, N.M.; Wang, Z.; Albanes, D.; Gapstur, S.M.; Stevens, V.L.; et al. Potential Susceptibility Loci Identified for Renal Cell Carcinoma by Targeting Obesity-Related Genes. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* **2017**, *26*, 1436–1442.

Solarek, W.; Koper, M.; Lewicki, S.; Szczylik, C.; Czarnecka, A.M. Insulin and insulin-like growth factors act as renal cell cancer intratumoral regulators. *J. Cell Commun. Signal.* **2019**, *13*, 381–394.

Springer, N.L.; Iyengar, N.M.; Bareja, R.; Verma, A.; Jochelson, M.S.; Giri, D.D.; Zhou, X.K.; Elemento, O.; Dannenberg, A.J.; Fischbach, C. Obesity-Associated Extracellular Matrix Remodeling Promotes a Macrophage Phenotype Similar to Tumor-Associated Macrophages. *Am. J. Pathol.* **2019**, *189*, 2019–2035.

Steffens, S.; Grünwald, V.; Ringe, K.I.; Seidel, C.; Eggers, H.; Schrader, M.; Wacker, F.; Kuczyk, M.A.; Schrader, A.J. Does obesity influence the prognosis of metastatic renal cell carcinoma in patients treated with vascular endothelial growth factor–targeted therapy? *Oncologist* **2011**, *16*, 1565.

Stevens VL, Jacobs EJ, Patel AV, et al.: Weight cycling and cancer incidence in a large prospective US cohort. *Am J Epidemiol* 182:394-404, 2015

Takahashi, M.; Inoue, T.; Huang, M.; Numakura, K.; Tsuruta, H.; Saito, M.; Maeno, A.; Nakamura, E.; Narita, S.; Tsuchiya, N.; et al. Inverse relationship between insulin receptor expression and progression in renal cell carcinoma. *Oncol. Rep.* **2017**, *37*, 2929–2941.

Taniguchi, K.; Karin, M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: Coming of age. *Nat. Rev. Immunol.* **2018**, *18*, 309–324.

Teoh, S.L.; Das, S. Tumour biology of obesity-related cancers: Understanding the molecular concept for better diagnosis and treatment. *Tumor Biol.* **2016**, *37*, 14363–14380.

Thaker VV. Genetic and Epigenetic causes of Obesity. *Adolescent medicine: state of the art reviews*. 2017;28(2):379–405.

Thews, O.; Gassner, B.; Kelleher, D.K.; Schwerd, G.; Gekle, M. Impact of extracellular acidity on the activity of P-glycoprotein and the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Neoplasia* **2006**, *8*, 143–152.

Turco, F.; Tucci, M.; Di Stefano, R.F.; Samuelly, A.; Bungaro, M.; Audisio, M.; Pisano, C.; Di Maio, M.; Scagliotti, G.V.; Buttigliero, C. Renal cell carcinoma (RCC): Fatter is better? A review on the role of obesity in RCC. *Endocr.-Relat. Cancer* **2021**, *28*, R207–R216.

Wang F, Xu Y. Body mass index and risk of renal cell cancer: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer* 2014;135:1673–86.

Webb T, Clarke D, Hardy CA, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular study of 40 adults with the Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 1995;32:181–185.

Westley, R.L.; May, F.E.B. A Twenty-First Century Cancer Epidemic Caused by Obesity: The Involvement of Insulin, Diabetes, and Insulin-Like Growth Factors. *Int. J. Endocrinol.* **2013**, 2013, 632461.

Wharton S, RaiberL, Serodio K, et al. Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2018;11:427–438.

Wilson, K.M.; Cho, E. Obesity and Kidney Cancer. In *Obesity and Cancer*; Springer: Cham, Switzerland, 2016; Volume 208, pp. 81–93.

Wirén S, Häggström C, Ulmer H, et al.: Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death. *Cancer Causes Control* 25:151-159, 2014

World Health Organization. Fact sheet: obesity and overweight. 2019.

Wilding JPH. *Causes of obesity' Practical Diabetes.* 2001;18(4):288–299.

Wilding J. Are the causes of obesity primary environmental? Yes.*BMJ.*2012;11(34):e5843.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research : *Continuous Update Project report: Diet, nutrition, physical activity and kidney cancer.* <http://wcrf.org/kidney-cancer-2015>

US Department of Health and Human Services : *The health consequences of smoking—50 years of progress: A report of the Surgeon General, 2014.* <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/index.html>

Van Kruijsdijk, R.C.; Van Der Wall, E.; Visseren, F.L. Obesity and cancer: The role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* **2009**, 18, 2569–2578.

Vegiopoulos, A.; Rohm, M.; Herzig, S. Adipose tissue: Between the extremes. *EMBO J.* **2017**, *36*, 1999–2017.

Vucenik, I.; Stains, J.P. Obesity and cancer risk: Evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2012**, *1271*, 37.

Yaghoubizadeh, M.; Pishkar, L.; Basati, G. Aberrant expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in colorectal cancer and their association with cancer progression and prognosis. *Gastrointest. Tumors* **2020**, *7*, 11–20.

Zeng, W.; Liu, P.; Pan, W.; Singh, S.R.; Wei, Y. Hypoxia and hypoxia inducible factors in tumor metabolism. *Cancer Lett.* **2015**, *356*, 263–267.

Zhang, Y.; Daquinag, A.C.; Amaya-Manzanares, F.; Sirin, O.; Tseng, C.; Kolonin, M.G. Stromal progenitor cells from endogenous adipose tissue contribute to pericytes and adipocytes that populate the tumor microenvironment. *Cancer Res.* **2012**, *72*, 5198–5208.

Zhang, G.-M.; Zhu, Y.; Ye, D.-W. Metabolic syndrome and renal cell carcinoma. *World J. Surg. Oncol.* **2014**, *12*, 236.

Zhang, G.; Gu, C.; Zhu, Y.; Luo, L.; Dong, D.; Wan, F.; Zhang, H.; Shi, G.; Sun, L.; Ye, D. ADIPOQ polymorphism rs182052 is associated with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* **2015**, *106*, 687–691.

Zhu, Y.; Wang, H.-K.; Zhang, H.-L.; Yao, X.-D.; Zhang, S.-L.; Dai, B.; Shen, Y.-J.; Liu, X.-H.; Zhou, L.-P.; Ye, D.-W. Visceral obesity and risk of high grade disease in clinical t1a renal cell carcinoma. *J. Urol.* **2013**, *189*, 447–453.