

胰島素、脂肪與癌症：藥理學觀點

唐正乾^{1,4} 陳滄山² 徐維信³ 許世元⁴

新樓醫院 ¹藥劑科 ²神經內科 ³新陳代謝科

⁴國立台南護理專科學校

摘要

癌症是一種惡質化、長期且階段性發展的疾病，流行病學研究發現，胰島素、脂肪與癌症三者間有著關聯性存在。胰島素及脂肪藉由分泌生長因子、性賀爾蒙與脂肪細胞素等，對生物體的新陳代謝與生理作用產生顯著的影響，因而增加致癌風險。脂肪細胞不僅能儲存多餘的能量，且會分泌脂肪細胞素(adipocytokine)，如瘦素(leptin)、脂聯素(adiponectin)、阻抗素(resistin)、腫瘤壞死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)與第1型胞漿素原活化體抑制劑(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)等，進入全身血液循環。脂肪細胞素主要的生理角色，包括新陳代謝、胰島素敏感性、血壓、免疫、血管新生與生理平衡等，同時也是細胞癌化病原學上重要角色的扮演者。第1型類胰島素生長因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)，表現出強而有力的有絲分裂作用，進而增加致癌風險。有研究指出，第2型糖尿病患者服用胰島素促泌劑，如磺醯尿素類(sulfonylureas)及給予外源性胰島素，可能增加致癌風險；而服用胰島素增敏劑，如thiazolidinediones (TZDs)及雙胍類(如metformin)，卻可能減少致癌風險，唯仍需有更多的支持證據；但無論如何，多瞭解胰島素、脂肪與癌症之間細胞生理及新陳代謝作用的關聯性，對於癌症的預防與治療，是有正面的意義。

關鍵詞：胰島素 (Insulin)

胰島素阻抗 (Insulin resistance)

高胰島素血症 (Hyperinsulinemia)

脂肪 (Fat)

癌症 (Cancer)

前言

葡萄糖經由小腸的吸收或肝臟的產生，藉由血液運送至全身器官組織，是人體重要的營養

素。當血糖增高時，會藉由抑制肝醣分解(glycogenolysis)，同時促使胰臟 β 細胞分泌釋出胰島素，協助葡萄糖進入組織細胞，作為營養與能量來源；肝臟與肌肉細胞將葡萄糖轉換成肝

醣，脂肪細胞則將葡萄糖轉變成脂肪貯存。當血糖降低時，胰臟 β 細胞停止釋出胰島素，使生理回歸基礎代謝狀態。若血中胰島素過多導致血糖降低時，會造成低葡萄糖血症 (hypoglycemia)，進而使腦部及其他器官會失去營養來源，導致危害或因此死亡。反之，若胰島素分泌不足或是肌肉及脂肪細胞對胰島素阻抗增加時，將使血糖上升，導致高葡萄糖血症 (hyperglycemia)；血中高濃度的葡萄糖會引起滲透失衡，導致組織脫水、頻尿且伴隨多量電解質流失，造成嚴重併發症，甚至死亡。

葡萄糖分子需藉由嵌於細胞膜之特殊傳輸蛋白質的中介 (mediate) 才能進入細胞，目前發現有 14 種葡萄糖傳輸者 (glucose transporter, GluT) (表一)¹⁻²。其中主要的 GluT，包括 GluT1 存在於形成腦血障壁的血管內皮細胞；GluT3 被發現於腦神經元細胞；GluT4 則是最重要的葡萄糖傳輸者，其進出細胞傳輸葡萄糖的能力超強，有助於能量的快速轉換，主要分佈在心臟、骨骼肌及

脂肪細胞。當血糖升高時，胰島素隨之升高，且與細胞膜表面之胰島素受體鍵結，促使受體構形改變，隨即啟動細胞之募集 (recruitment) 傳輸者的動作，上調 (upregulate) GluT4 基因表現，誘導 GluT4 聚集且受胰島素驅動而移至細胞膜，協助葡萄糖進入細胞內。葡萄糖進入細胞的四個主要步驟³：1. 葡萄糖分子佔據 GluT 之結合部位外側，隨後鍵結形成 GluT-葡萄糖複合體；2. 藉由複合體構形改變，使鍵結的葡萄糖轉向進入細胞；3. GluT-葡萄糖複合體隨即釋出葡萄糖分子使其進入細胞內；4. GluT 改變構形使其結合部位朝外，回到起始構形，以便傳輸另一個葡萄糖分子。

當人體的儲存、利用與產生能量之細胞如，骨骼肌、脂肪與肝臟細胞，無法正常且有效地使胰島素發揮其生理作用，進而造成血糖偏高，是謂「胰島素阻抗」；幾乎所有第 2 型糖尿病的罹病初期都會發生胰島素阻抗⁴。在組織細胞發生胰島素阻抗初期，會造成「葡萄糖耐受性異

表一：葡萄糖傳輸者

傳輸者	傳輸物質	大小	染色體位置	主要分佈部位
GluT1	glucose, glucosamine galactose, mannose	492aa	1p35-31.3	血腦障壁(BBB)、血管內皮細胞、紅血球、腦
GluT2	glucose, galactose, fructose, mannose, glucosamine	524aa	3q26.2-27	肝、腎、胰臟蘭氏島
GluT3	glucose, galactose, mannose, xylose	496aa	12p13.3	腦神經元、睪丸
GluT4	glucose, glucosamine	509aa	17p13	骨骼肌、脂肪、心臟
GluT5	fructose	501aa	1p36.2	小腸、腎、睪丸
GluT6	glucose	507aa	9q34	脾、白血球、腦
GluT7	N/A	528aa	1p36.2	肝
GluT8	glucose, fructose, galactose	477aa	9q33.3	肝、脾、肺、腦、睪丸、囊胚、腎上腺
GluT9	N/A	511/ 540aa	4p15.3-16	肝、肺、小腸、白血球、腎、胎盤
GluT10	glucose, galactose	541aa	20q12-13.1	肝、胰、心、肺、腦、腎、骨骼肌
GluT11	glucose, fructose	496aa	22q11.2	肌肉、心臟
GluT12	N/A	617aa	6q23.2	心臟、前列腺、骨骼肌
GluT13	myo-inositol	618/ 629aa	12q11.23	腦、脂肪組織
GluT14	N/A	520aa	12p13.3	睪丸

N/A 尚無完整資料

摘自 reference 1, 2, 3 經修飾

常」，但胰臟 β 細胞仍可分泌更多的胰島素，導致血清胰島素濃度過高，是謂「高胰島素血症」；以彌補因胰島素阻抗所造成的作用不全，此時病患的血糖控制尚可維持正常。但隨後的「胰島素阻抗/高胰島素血症」惡性循環中，病患胰臟 β 細胞逐漸耗竭，無法分泌更多胰島素以應付所需，血糖因此急劇上升，導致第2型糖尿病。同時，高胰島素血症也會抑制賀爾蒙敏感性脂解酶（hormone-sensitive lipase）與脂蛋白脂解酶（lipoprotein lipase），進而抑制脂肪分解（lipolysis），使脂肪組織增殖（proliferation），導致肥胖。相反的，若胰島素極度的欠缺，脂解酶活性增加，無法抑制脂肪分解，釋出大量游離脂肪酸（FFA），經由肝臟醇素與粒線體的作用產生酸性酮體如，acetoacetate及 β -hydroxybutyrate，導致酮酸血症（ketoacidosis）。

胰島素與癌症

胰島素促進脂肪增殖，導致肥胖；肥胖的賀爾蒙效應，又會使體內某些賀爾蒙改變包括，性賀爾蒙、固醇類賀爾蒙、胰島素、類胰島素生長因子（IGF）及脂肪細胞素（adipocytokine）等⁵⁻⁶。高胰島素血症會增加脂肪細胞內雌激素之生合成同時降低血清性賀爾蒙結合蛋白（sex hormone-binding globulin, SHBG）的濃度，因此導致雌激素的生體利用率（bioavailability）增加，進而升高生殖器官的致癌風險；研究證實，停經後肥胖女性與體位適中者比較，其體內性賀爾蒙有較高的濃度與活性，罹患乳癌的風險因而增高⁷⁻⁸。腦下垂體前葉分泌的生長激素（growth hormone, GH）會刺激肝臟與特定的組織合成IGF（IGF-1/IGF-2）⁹⁻¹¹，分泌至循環系統；正常生理下，IGF-1會促進肝臟及肌肉組織的蛋白質生合成，促進細胞增殖、分化與成熟，進而抑制凋亡作用¹²。同時也與糖尿病微血管病變有關，包括增殖性視網膜病變與腎病變等；另一方面，也作為雌激素致癌活性的調節及替代因子¹³。

IGF藉由內分泌作用與標靶組織細胞膜表面之IGF-1受體（IGF-1R）鍵結，而使得IGF-1R活化，活化的IGF-1R則會激活上皮細胞生長因子受體（epidermal growth factor receptor, EGFR;

ErbB/HER）之酪胺酸激酶（tyrosine kinase）的活性¹⁴⁻¹⁵，進而誘導細胞內的反應，包括調控生長、代謝、血管新生（angiogenesis）與組織分化等；證據顯示，酪胺酸激酶受體失調為上皮細胞癌病變的主因，包括卵巢癌、頭頸癌、乳癌、膀胱癌、肺癌及鱗狀細胞癌等，均與酪胺酸激酶受體的調控失序或過度表現有關¹⁶⁻¹⁷。同時，肝臟細胞也分泌類胰島素結合蛋白（IGF Binding Protein, IGFBP; IGFBP 1-6），在血中IGF-1的極大部分（>95%）與IGFBP-3鍵結。研究證實，心血管疾病、末端肢體肥大症及癌症均與IGF-1及IGFBP-3的表現有關；若IGFBP-3無法正常作用，則會因游離的IGF-1持續刺激，導致細胞過度生長，進而刺激腫瘤細胞的形成；高胰島素血症則會促使IGFBP-3的濃度降低，導致IGF-1的高表現，因而增加致癌風險，包括乳癌、前列腺癌、大腸直腸癌與肺癌等¹⁸。

癌細胞藉由分泌的血管生長因子，如血管內皮生長因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、鹼性纖維母細胞生長因子（basic fibroblast growth factor, bFGF）、TNF- α 及介白素（Interleukin, IL）等，誘導附近組織血管內皮細胞增殖，形成新的微血管是為血管新生，因此血管新生為癌細胞的生長及轉移所必須¹⁹。胰島素增敏劑thiazolidinediones（TZDs），如rosiglitazone及pioglitazone，為細胞核轉錄因子peroxisome proliferator-activated receptor- γ （PPAR- γ ）受體之活化劑，對VEGF及bFGF的激活反應與由cytokin所誘發COX-2的表現有抑制作用，進而抑制血管新生，同時調節IGF-1的表現，也抑制某些腫瘤標記的表現，如胰臟癌、胃癌、大腸直腸癌等²⁰⁻²³。

最近研究證實，糖尿病或空腹血糖高者的癌症發生率及死亡率皆有增高跡象，且在研究中的病人只有四分之一為肥胖（BMI>25）²⁴，證據顯示，空腹血糖、糖尿病與癌症發生率及死亡率的相關性²⁵⁻²⁶；由此不難看出，高胰島素血症與致癌風險的增加有著密切關聯。第2型糖尿病患者單獨服用sulfonylurea類藥品或給予外源性（exogenous）胰島素，與單獨服用metformin者比較，其發生與癌症相關的死亡率有增加的趨勢²⁷⁻²⁸。

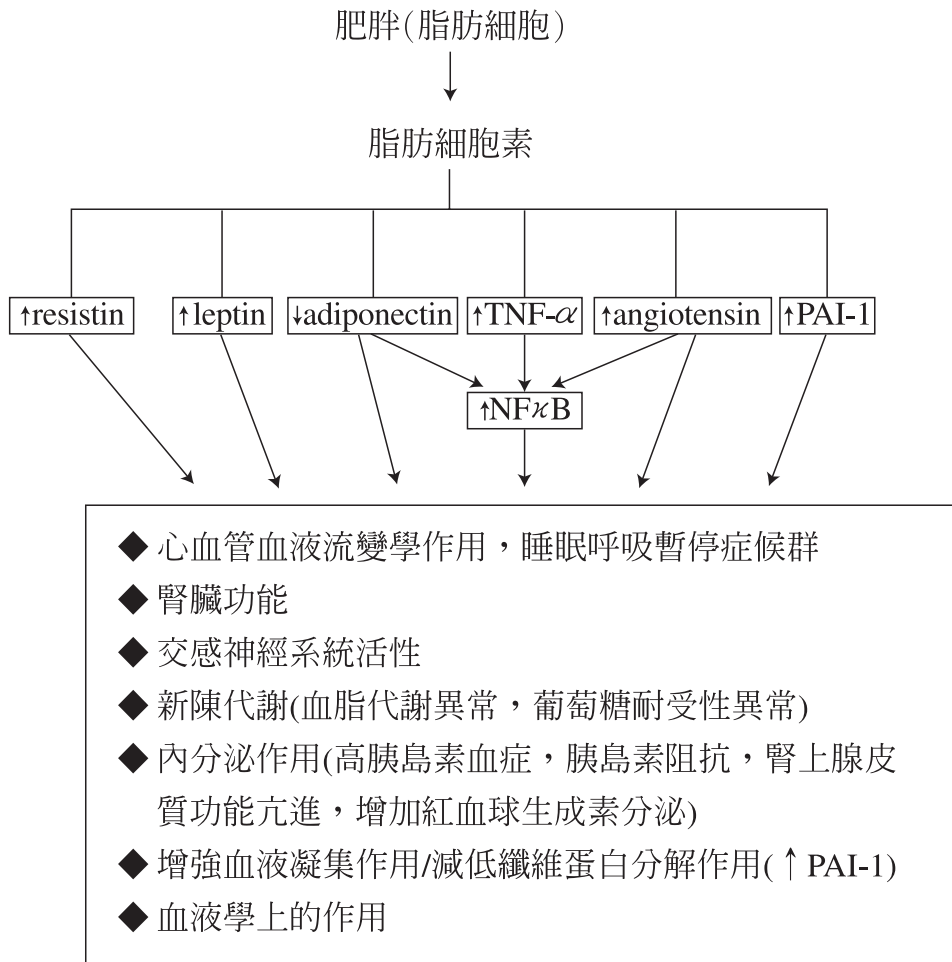
代謝症候群 (syndrome-X) / 肥胖或因使用 sulfonylurea 藥品所誘發之高胰島素血症，可說是導致腫瘤病變的主要原因之一，因此改善高胰島素血症或可相當程度減少致癌風險；然而，到底致癌風險是因疾病本身或是因治療藥物所誘發的，其中疑慮，仍需要更多的證據來釐清。

脂肪與癌症

雖然一項最新研究指出，停經後婦女，採低脂飲食者與不限制飲食比較，其罹患乳癌、大腸癌、心臟病與中風的機率，兩者並無差異²⁹；但研究證實，高脂飲食確是心血管疾病、糖尿病與癌症的危險因子。高脂飲食/肥胖/第2型糖尿病會導致脂肪細胞過度表現，脂肪細胞分泌脂肪細胞素³⁰⁻³¹，包括瘦素 (leptin)、脂聯素 (adiponectin)、阻抗素 (resistin)、細胞激素 (cytokines)，如介白素 (IL-1, IL-6, IL-8)、TNF- α 與血管內皮活化

因子，如血管張力素原 (angiotensinogen)、一氧化氮 (NO)、PAI-1 等，藉由內分泌、旁分泌 (paracrine) 與自泌 (autocrine) 的途徑，參與各種生理作用機轉 (圖一)，包括胰島素調節作用、醣/脂肪代謝及能量平衡，同時調控血管活性、血壓、凝血機制與炎症/免疫反應機制等。

瘦素為肥胖基因 (ob) 的產物，主要由脂肪細胞產生。瘦素與下視丘之瘦素受體 (ob-R) 鍵結時³²，會抑制腦內神經多肽-Y (Neuropeptide Y, NP-Y) 的分泌，降低食慾；或經由促交感神經活性，調控代謝反應、血管新生和神經訊息傳遞等。另一方面，活化腦啡促黑皮質素原 (proopiomelanocortin, POMC) 的基因表現，刺激促黑皮質素 (melanocortin, α -MSH) 受體，進而抑制食慾；同時，刺激位於內臟脂肪細胞 β_3 -adrenergic 受體的作用，增加能量的消耗。肥胖/脂肪過多時則會減低瘦素與 ob-R 鍵結的敏感性，因而瘦



圖一：脂肪細胞素的重要生理角色

素阻抗性增高，導致瘦素與ob-R的鍵結能力降低，造成血清的游離瘦素濃度升高，進而增強血管內皮細胞的通透性，且對VEGF及bFGF的激活血管新生有加成作用，因而增加致癌風險。研究指出，瘦素的高表現可作為某些腫瘤標記，包括前列腺癌、乳癌、大腸直腸癌與子宮內膜癌等³³⁻³⁴。Metformin與TZDs藥物對瘦素的表現有抑制作用³⁵，進而降低第2型基質金屬蛋白酶(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表現，誘導抑制血管內皮細胞的增殖與血管新生作用，因此可抑制某些腫瘤標記的表現，包括胰臟癌、胃癌、大腸直腸癌等。

脂聯素、阻抗素則與胰島素阻抗有顯著關聯³⁶⁻³⁷；肥胖導致脂肪細胞分泌更多阻抗素，阻抗素會抑制胰島素對葡萄糖傳輸能力，造成血糖上升，因此阻抗素可說是肥胖與糖尿病橋樑之一³⁸⁻⁴⁰。證據顯示，肥胖、第2型糖尿病、脂肪營養障礙及慢性炎症患者，往往脂聯素濃度偏低且阻抗素濃度則偏高⁴¹。脂聯素偏低患者易罹患心血管疾病⁴²；肥胖者減重後，脂聯素濃度可顯著升高，且阻抗素濃度則會降低，因而減低心血管疾病風險。脂聯素藉由活化AMP-激化蛋白酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)⁴³，促進骨骼肌細胞之脂質氧化作用，同時減少游離脂肪酸進入肝臟，改善胰島素阻抗並減低肝糖與極低密度脂蛋白(VLDL)的合成；另一方面，藉由減低血管細胞黏附因子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)及巨噬細胞膜表面的A型清道夫受體(scavenger receptor class A, SR-A)表現，抑制巨噬細胞與氧化型LDL結合的泡沫細胞(foam cell)形成，因而減緩動脈粥樣硬化的趨化作用(chemotaxis)。另一方面，脂聯素也藉由激活AMPK調控抑癌基因p53的表現，降調bcl-2基因的抑制調亡作用，且會選擇性抑制原癌基因c-cmy的轉錄作用；同時也藉由抑制巨噬細胞分泌TNF- α 、IL-1及IL-6等炎症因子的表現，激活核轉錄因子- κ B(nuclearfactor- κ B, NF- κ B)之抑制蛋白(inhibitory- κ B, I κ B)的降調(down-regulate)作用，進而抑制細胞調亡⁴⁴⁻⁴⁷。研究證實，metformin可藉由活化AMPK的調控作用，增高脂聯素與降低阻抗素的血中濃度，抑

制癌細胞的轉錄信號，進而減低致癌風險⁴⁸⁻⁴⁹。TZDs藥物亦可活化AMPK的調控，降低反應蛋白-C(C-reactive protein, CRP)、內皮素-1(endothelin-1)及PAI-1表現⁵⁰⁻⁵¹，改善血管內皮細胞功能，對心血管疾病病程的預防有正面意義；同時會增高脂聯素與降低阻抗素的血中濃度，改善胰島素敏感性，也抑制癌細胞的轉錄信號，因而抑制某些腫瘤標記的表現，如胃癌、大腸直腸癌等。

結語

胰島素與脂肪是正常生理功能所必須，但卻有愈來愈多的證據顯示，過度表現的胰島素、脂肪與癌症風險有著密切的關聯性。雖有研究指出，高濃度胰島素與脂肪，會誘發(induce)腫瘤細胞的活化，增加致癌風險，唯仍需更多的支持證據；但證據卻顯示，高濃度胰島素與脂肪，會促進(promote)已癌化細胞的增殖，為某些癌化細胞增殖與轉移的催化劑。癌症盛行率隨著肥胖指數而增加，同時，持續肥胖或高脂肪飲食的時間愈久，賀爾蒙效應誘發之刺激細胞癌化的機率也大幅增加。因此，為了全方位健康，唯有勵行：優質的飲食習性、合宜的體重管理、持續的健康運動與良好的生活方式，才能減少罹患癌症的風險。

參考文獻

1. Acris antibody; glucose transporter (GluT 1-13) antibodies. December 8, 2005. Available at: <http://www.acrisantibodies.com/focuson/focuson-new-016.html>
2. Wu X, Freeze HH. GluT14, a duplicon of GluT3, is specifically expressed in testis as alternative splice forms. *Genomics* 2002; 80: 553-7.
3. Watson RT, Kanzaki M, Pessin JE. Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes. *Endocr Rev* 2004; 25: 177-204.
4. Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, et al. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp Biol Med* 2003; 228: 1111-7.
5. Schrijvers BF, De Vriese AS, Flyvbjerg A. From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/ cytokines. *Endocr Rev* 2004; 25: 971-1010.
6. Castaneda TR, Jurgens H, Wiedmer P, et al. Obesity and the neuroendocrine control of energy homeostasis: the role of sponta-

- neous locomotor activity. [Abstract]. *J Nutr* 2005; 135: 1314-9.
7. Rogan EG, Badawi AF, Devanesan PD, et al. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. *Carcinogenesis* 2003; 24: 697-702.
 8. Hirose K, Tajima K, Hamajima N, et al. Effect of body size on breast-cancer risk among Japanese women. *Int J Cancer* 1999; 80: 349-55.
 9. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. [Abstract] *Lancet* 1998; 351: 1393-6.
 10. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279: 563-6.
 11. Haasan AB, Macaulay VM. The insulin-like growth factor system as a therapeutic target in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 349-56.
 12. Singer CF, Mogg M, Koestler W, et al. Insulin-like growth factor (IGF-I and IGF-II) serum concentrations in patients with benign and malignant breast lesions: free IGF-II is correlated with breast cancer size. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4003-9.
 13. Hirschberg R, Adler S. Insulin-like growth factor system and the kidney: physiology, pathophysiology and therapeutic implication. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 901-19.
 14. Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase-role and significance in cancer. *Int J Med Sci* 2004; 1: 101-15.
 15. Zhang X, Yee D. Tyrosine kinase signalling in breast cancer: Insulin-like growth factors and their receptors in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 170-5.
 16. Smith GD, Gunnell D. Cancer and insulin-like growth factor-I: a potential mechanism linking the environment with cancer risk. *BMJ* 2000; 321: 847-8.
 17. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 385-91.
 18. Zumkeller W. IGFs and IGF-BPs: surrogate markers for diagnosis and surveillance of tumour growth? *Mol Pathol* 2001; 54: 285-8.
 19. Rak J, Yu JL, Kerbel RS, Coomber BL. What do oncogenic mutations have to do with angiogenesis/vascular dependence of tumors? *Cancer Res* 2002; 62: 1931-4.
 20. Sato H, Ishihara S, Kawashima K, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ in gastric cancer and inhibitory effects of PPAR γ agonists. *Br J Cancer* 2000; 83: 1394-400.
 21. Slattery ML, Murtaugh MA, Sweeney C, et al. PPAR, energy balance, and associations with colon and rectal cancer. *Nutr Cancer* 2005; 51: 155-61.
 22. Cock TA, Houten SM, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ : too much of good thing causes harm. *EMBO reports* 2004; 5: 142-7.
 23. Galli A, Ceni E, Crabb DW, et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit invasiveness of pancreatic cancer cells via PPAR γ independent mechanisms. *Gut* 2004; 53: 1688-97.
 24. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293: 194-202.
 25. Mayor S. Raised glucose concentrations and diabetes are associated with cancer risk. *BMJ* 2005; 330: 111.
 26. Krone CA, Ely JTA. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy. *Integr Cancer Ther* 2005; 4: 25-31.
 27. Stein J. Sulfonylurea or exogenous insulin use may increase cancer risk in type 2 diabetics: presented at ADA 65th annual scientific on June 14th. December 19, 2005. Available at: <http://www.pslgroup.com/dg/24e366.htm>
 28. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304-5.
 29. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006; 295: 629-42.
 30. Bays H, Mandarin L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 463-78.
 31. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 1078-81.
 32. Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev* 2000; 80: 979-1020.
 33. Frankenberry KA, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC. Leptin induces cell migration and the expression of growth factors in human prostate cancer cells. *Am J Surg* 2004; 188: 560-5.
 34. Goetze S, Bungenstock A, Czupalla C, et al. Leptin induces endothelial cell migration through Akt, which is inhibited by PPAR γ -ligands. *Hypertension* 2002; 40: 748-55.
 35. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. *Diabetes* 2005; 54: 2227-34.
 36. Farvid MS, Ng TWK, Chan DC, Barrett PHR, Watts GF. Association of resistin and adiponectin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 406-13.
 37. Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 163-70.
 38. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
 39. Kunnari A, Ukkola O, Kesäniemi YA. Resistin polymorphisms

- are associated with cerebrovascular disease in Finnish type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005; 22: 583-9.
40. Muse ED, Obici S, Bhanot S, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2004; 114: 232-9.
41. Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res* 2005; 97: 1245-52.
42. Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2616-21.
43. Jones RG, Plas DR., Kubek S, et al. AMP-activated protein kinase induces a p53- dependent metabolic checkpoint. *Mol Cell* 2005; 18: 283-93.
44. Yong Qi, Takahashi N, Hileman SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 5: 524-9.
45. Klefstrom J, Arighi E, Littlewood T, et al. Induction of TNF-sensitive cellular phenotype by c-Myc involves p53 and impaired NF-kB activation. *EMBO J* 1997; 16: 7382-92.
46. Rajala MW, Scherer PE. The adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144: 3765-73.
47. Hazelbag S, Kenter GG, Gorter A, Fleuren GJ. Prognostic relevance of TGF-beta1 and PAI-1 in cervical cancer. *Int J Cancer* 2004; 112: 1020-8.
48. Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277: 25226-32.
49. Jung HS, You BS, Cho YM, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2005; 54: 314-20.
50. Ihara H, Urano T, Takada A, et al. Induction of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression in adipocytes by thiazolidinediones. *FASEB J* 2001; 15: 1233-5.
51. Lyon CJ, Hsueh WA. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am J Med* 2003; 115: S62-8.

Insulin, Fat and Cancer : Pharmacological Aspects

Chang-Chen Tang^{1,4}, Tsang-Shan Chen², Wei-Sin Hsu³, and Shih-Yuan Hsu⁴

¹Pharmacy, ²Neurology, ³Endocrinology, *Sin-Lau Hospital, Tainan city, Taiwan*

⁴Division of Pharmacology, *National Tainan Institute of Nursing, Tainan city, Taiwan*

Cancer is a degenerative disease that develops over a long period of time and different stages. Epidemiological studies revealed that there was correlation among insulin, fat and cancer. Through the secretion of growth factors, sex hormones and adipocytokines, insulin and fat showed a significant effect on the physiological and metabolic function, thereby increase the risk of carcinogenesis. Adipose tissue not only serves as storage of excess energy, but also secretes adipocytokines (e.g., leptin, adiponectin, resistin, TNF- α and PAI-1) into circulating blood. These adipocytokines not only have physiological function in metabolism, insulin sensitivity, blood pressure, immunity, angiogenesis and haemostasis, but also play an important role in the etiology of cancer. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) showed powerful mitogenic effects, and thus may increase risk of cancer. Recently, studies have shown that the use of insulin-secretors (i.e., sulfonylureas) and exogenous insulin may increase risk of cancer in type 2 diabetic patients, while insulin-sensitizers (i.e., thiazolidinediones) and metformin may reduce risk of cancer although more evidences are needed. A better understanding of diverse range of physiological and metabolic processes and the relationship among insulin, fat and malignancy may be helpful in elucidating more preventive avenues to manage cancer. (J Intern Med Taiwan 2006; 17: 169-176)