

**EVELINE APARECIDA ISQUIERDO FONSECA**

**EFEITO DA METFORMINA SOBRE O DESENVOLVIMENTO TUMORAL NA  
OBESIDADE: MECANISMOS ENVOLVIDOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientadora: Prof. Dra. Zuleica Bruno Fortes

Co-orientadora: Dra. Sandra Cocuzzo Sampaio

Versão corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

São Paulo  
2013

## RESUMO

FONSECA, E. A. I. **Efeito da metformina sobre o desenvolvimento tumoral na obesidade:** mecanismos envolvidos. 2013. 116 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Estudos epidemiológicos tem relacionado a obesidade com uma grande variedade de cânceres, como o câncer de mama metastático. Resistência à insulina e hiperinsulinemia tem sido propostos como os mecanismos pelos quais a obesidade induz ou promove a tumorigênese. Metformina, uma droga anti-diabética comumente prescrita para o tratamento do diabetes tipo 2, tem recentemente recebido atenção como um potencial agente terapêutico para reduzir o risco de câncer. Metformina, atuando de forma dependente ou independente da melhora da sensibilidade à insulina, poderia diminuir a proliferação celular e diminuir ou impedir o desenvolvimento do tumor. Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar os mecanismos envolvidos no maior desenvolvimento de câncer em ratos obeso-MSG e analisar os mecanismos de ação pelo qual a metformina reduz o tumor. Obesidade foi induzida em ratos Wistar machos neonatos pela administração subcutânea de glutamato monossódico (MSG, 400 mg/kg de peso corpóreo) (obeso) ou solução fisiológica (controle) nos dias 2, 3, 4, 5 e 6 após o nascimento. Após 16 semanas,  $1 \times 10^7$  células provenientes do tumor de Walker-256, um carcinossarcoma mamário, foram injetadas no flanco superior direito desses animais e foi iniciado o tratamento com metformina (300 mg/kg, por gavagem, por 15 dias). Os ratos foram então divididos em 4 grupos: Controle tumor (CT), Controle tumor tratado com metformina (CTM), Obeso-MSG tumor (OT) e Obeso-MSG tumor tratado com metformina (OTM). O efeito da metformina sobre o desenvolvimento tumoral foi avaliado na 18ª semana de vida. O desenvolvimento do tumor foi significativamente maior nos ratos OT quando comparado aos ratos CT e a sobrevida dos ratos OT foi significativamente menor quando comparada à dos ratos CT. Os mecanismos envolvidos no maior desenvolvimento tumoral nos ratos obesos-MSG são resistência à insulina, ativação da via de sinalização insulina-IR-ERK1/2 e ação anti-apoptótica via Bcl-2. A metformina foi eficaz em reduzir o desenvolvimento tumoral nos ratos OT e prolongar a sobrevida desses ratos. Metformina aumentou a expressão de RNAm dos reguladores do ciclo celular pRb e p27 e aumentou as atividades da AMPK e do FOXO3a, bem como reduziu a expressão de p-ERK1/2 nos grupos CTM e OTM. A fim de explorar ainda mais os mecanismos de ação da metformina sobre as células tumorais, células da linhagem do câncer de mama, a MCF-7, foram tratadas com metformina por 24, 48 e 72 horas. Metformina induziu efeito antiproliferativo sobre as células MCF-7, de forma dependente da concentração e do tempo de tratamento. Esse efeito foi relacionado ao bloqueio do ciclo celular na fase G0-G1, ao estresse oxidativo, ao aumento na apoptose e necrose celulares. Metformina também aumentou a expressão de RNAm de FOXO3a, p27, Bax, e reduziu a expressão de RNAm de ciclina D1 e Bcl-2. Ainda a combinação de metformina+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aumentou ainda mais o efeito antiproliferativo quando comparado com esses tratamentos individuais. Pode-se concluir que a obesidade contribui de maneira significativa para o desenvolvimento tumoral, aumentando significativamente o tamanho do tumor e reduzindo a sobrevida dos ratos. A metformina é eficaz em controlar o desenvolvimento tumoral e aumentar a sobrevida

dos ratos, efeitos esses relacionados com a AMPK e o FOXO3a. Apoio financeiro: FAPESP e CNPq (Brazil), NSERC-RCD e NOSM (Canadá).

**Palavras-chave:** Câncer. Obesidade. Metformina. AMPK. FOXO3a.

## ABSTRACT

FONSECA, E.A.I. **Effect of metformin in the tumor development in obese: mechanisms involved.** 2013. 116 p. Ph. D. thesis (Pharmacology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Epidemiological studies have associated obesity with a wide variety of cancers such as metastatic breast cancer. Insulin resistance and hyperinsulinemia have been proposed as the mechanisms by which obesity induces or promotes tumorigenesis. Metformin, an anti-diabetic drug commonly prescribed to treat type 2 diabetes, has recently received attention as a potentially useful therapeutic agent for reducing cancer risk. It is reported to not only have a direct antitumoral effect, but also to act indirectly to improve insulin sensitivity, decrease hyperinsulinemia, and consequently attenuate tumor proliferation. Thus, the objective of the present study was to analyze the mechanisms associated with the higher development of tumor in obesity and analyze the mechanisms by which metformin reduces tumor size. Obesity was induced in newborn male Wistar rats by subcutaneous injection of 400 mg/kg body weight monosodium glutamate (MSG) (obese) or saline (control) at 2, 3, 4, 5 and 6 days of age. After 16 weeks,  $1 \times 10^7$  Walker-256 tumor cells, a rat breast carcinosarcoma cell lines, were subcutaneously injected in the right flank of the rats and concomitantly were treated with metformin (300 mg/kg body weight, *via gavage*, for 15 days). Following this treatment, the rats were divided into 4 groups: control tumor (CT), control tumor metformin (CTM), obese tumor (OT) and obese tumor metformin (OTM). The effect of metformin on tumor development was assessed at the 18<sup>th</sup> week. Tumor development was higher in OT rats compared with CT rats which correlated with reduced life span in OT compared with CT rats. The mechanisms associated with higher development of tumor in obesity are insulin resistance, activation of insulin-IR-ERK1/2 pathway and anti-apoptotic action, via Bcl-2. Metformin reduced the tumor development in OT rats and prolonged the life span of the rats. Metformin increased the mRNA expression of cell cycle regulators pRb and p27. Furthermore, metformin increased AMPK and FOXO3a activities, and decreased p-ERK1/2 expression in CTM and OTM groups. In order to further explore the molecular mechanism of the antiproliferative role of metformin, breast cancer MCF-7 cells were treated with metformin for 24, 48 and 72 hours. Results indicated that the antiproliferative effect of metformin was both time- and dose-dependent. This effect was associated with an increase in oxidative stress, apoptosis, necrosis and cell cycle arrest in G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> phase as measured by flow cytometry. Metformin also increased mRNA expression of FOXO3a, p27, Bax and decreased the mRNA expression of cyclin D1 and Bcl-2 as well as decreased the Bcl-2 protein expression. Furthermore, metformin increased AMPK and FOXO3a activities. Moreover, the combination of metformin+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> exhibited an even stronger antiproliferative effect as compared to the individual treatments. In conclusion, we have demonstrated that obesity has an important role in tumor development, increasing the tumor size and reducing the life span of the rats. We have also demonstrated that metformin was effective in controlling tumor development and prolonging the survival; effects associated with AMPK and FOXO3a. Financial support: FAPESP and CNPq (Brazil), NSERC-RCD and NOSM (Canada).

**Keywords:** Cancer. Obesity. Metformin. AMPK. FOXO3a.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Câncer

O câncer é uma das doenças que mais matam em todo o mundo. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, órgão do Ministério da Saúde, as neoplasias malignas são, atualmente, a 2ª causa de morte por doenças no Brasil (INCA, 2012). Ainda, as estimativas para o ano de 2012 são de 518.510 casos novos de câncer, dentre esses 53.000 são casos de câncer de mama, o câncer de maior incidência entre as mulheres (INCA, 2012).

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento descontrolado (maligno) de células que podem invadir outros tecidos e órgãos, causando metástases (INCA, 2012).

O câncer é gerado a partir de uma célula normal que sofreu um acúmulo progressivo de mutações no seu material genético. É uma doença multifatorial, que envolve predisposição genética e influências externas, como fatores ambientais, e ação de agentes carcinogênicos – químicos, físicos e biológicos. Outros dois fatores de risco que estão sendo bem estudados são a obesidade e a resistência à insulina (CALLE, 2003; CURTI et al., 2002; FORTE et al., 2012; HURSTING; HURSTING, 2012; KUMAR et al., 2008; OSORIO-COSTA et al., 2009).

Durante o processo de formação tumoral, uma célula normal passa por várias etapas, como a iniciação, a promoção, a progressão e a manifestação do tumor.

A iniciação é o primeiro estágio da carcinogênese que corresponde à transformação celular induzida pelos cancerígenos ou carcinógenos causando modificações genéticas nas células e alterando suas respostas ao microambiente. Ocorre acúmulo progressivo de alterações, mutações, que contribuem para o desenvolvimento tumoral. Essas alterações tornam a célula propensa a desenvolver tumor, porém a iniciação somente não é suficiente para a formação do mesmo (BRASILEIRO FILHO; PEREIRA; GUIMARÃES, 2006).

A promoção é a segunda etapa da carcinogênese, e consiste na proliferação ou expansão das células “iniciadas” por meio da ação de agentes denominados promotores (SHILS et al., 2003). A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um

longo e continuado contato com o agente promotor. Alguns componentes da alimentação e a exposição excessiva e prolongada a hormônios são exemplos de fatores que promovem a transformação de células iniciadas em malignas. A suspensão do contato com agentes promotores muitas vezes interrompe o processo nesse estágio. Ainda, esses agentes, por si só, não causam câncer (COUSSENS; WERB, 2002; KEMPEN; VISSER; COUSSENS, 2006; KUMAR et al., 2008; WEISS, 2002).

Com a permanência dos promotores, ocorre o terceiro estágio da carcinogênese, a progressão, onde ocorrem as alterações fenotípicas, ou seja, as células geneticamente mutadas passam a multiplicar-se desordenadamente, adquirindo autonomia, transformando-se em células agressivas e invasivas (BRASILEIRO FILHO; PEREIRA; GUIMARÃES, 2006; HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011; KUMAR et al., 2008; ONUCHI et al., 2012).

A manifestação dos sinais do tumor é o último estágio da carcinogênese podendo levar anos até décadas para surgirem os primeiros sintomas da doença (SHILS et al., 2003). Os sintomas dependem da localização do tumor e da atividade funcional do órgão acometido, variando desde sangramentos, úlceras, emagrecimento, caquexia, anorexia dentre outros (BARACAT; FERNANDES JR; SILVA, 2000). Ainda, outro quadro característico do desenvolvimento tumoral é a presença da síndrome da anorexia-caquexia uma complicação freqüente no paciente com câncer em estágio avançado. Ela é caracterizada por um intenso consumo dos tecidos muscular e adiposo, com conseqüente perda de peso, além de anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, devido a alterações fisiológicas, metabólicas e imunológicas (BATISTA JR et al., 2012; FEARON; ARENDS; BARACOS, 2013; FEARON; MOSES, 2002; JOHNS; GREIG; FEARON, 2012; TISDALE, 2001). Muitas vezes leva o paciente a óbito.

O câncer em si apresenta várias características, sendo algumas fundamentais para a determinação do fenótipo tumoral como: auto-suficiência aos sinais de crescimento, insensibilidade aos sinais inibidores do crescimento, resistência à apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada e capacidade de invadir tecidos normais e causar metástase (HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011). Assim, para uma célula normal se transformar numa célula maligna e dar origem a um câncer com todas ou algumas dessas características, vários fatores precisam atuar sinergicamente. Como citado anteriormente, vários fatores de risco estão

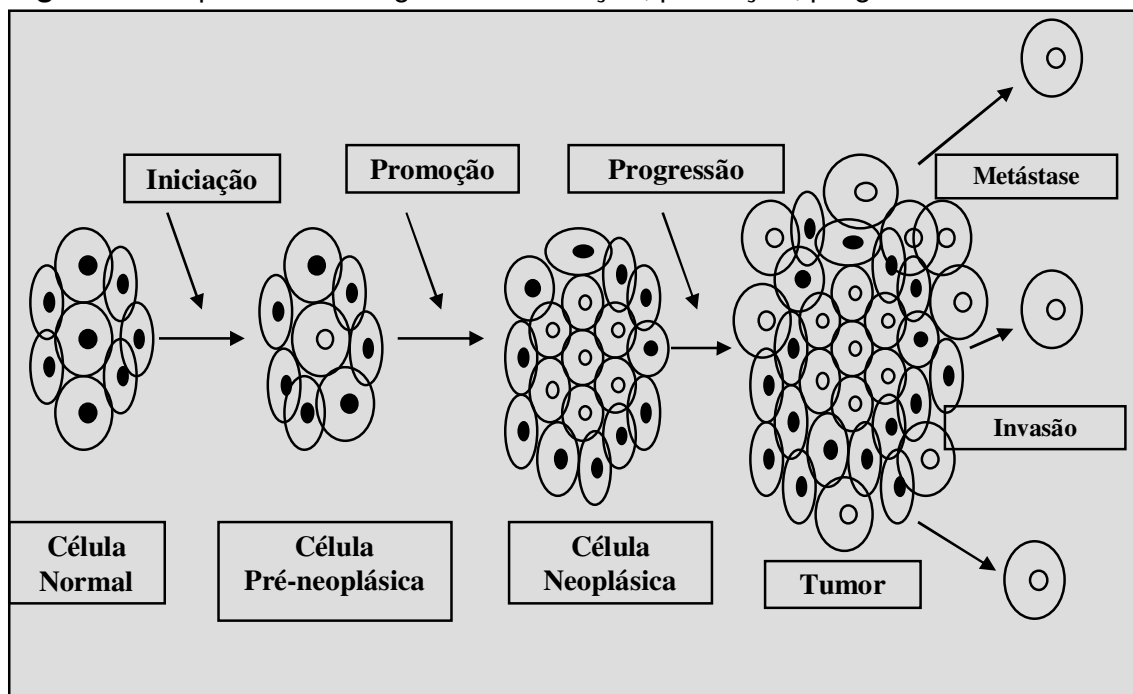
associados com o desenvolvimento tumoral, dentre eles a luz ultravioleta, radiações ionizantes, vírus, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, o cigarro e o álcool. Ainda, como citado anteriormente, outros dois fatores de risco que estão sendo bem estudados, e são objetivos do nosso estudo, são a obesidade e a resistência à insulina (CALLE, 2003; CURI et al., 2002; FORTE et al., 2012; OSORIO-COSTA et al., 2009).

A obesidade é uma doença cada vez mais comum, cuja prevalência já atinge proporções epidêmicas. Está crescendo em níveis alarmantes em todo o mundo e representa um grande problema de saúde pública, uma vez que está associada com o desenvolvimento de outras doenças, tais como o diabetes, doenças cardiovasculares e alguns cânceres (ABESO, 2010; KOPELMAN, 2000; MANCINI, 2010).

No Brasil, a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, realizada numa parceria entre o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e o Ministério da Saúde (MS), analisando dados de 188 mil brasileiros de todas as idades, mostrou que a prevalência de obesidade e de excesso de peso tem aumentado rapidamente nos últimos anos em todas as faixas etárias. Neste levantamento, 50% dos homens e 48% das mulheres apresentaram excesso de peso, sendo que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres já haviam alcançado o estágio de obesidade (ABESO, 2010).

Segundo o relatório “Estatísticas Mundiais de Saúde 2012”, da OMS, a obesidade é a causa de 2,8 milhões de óbitos por ano em todo o mundo e ainda há muito com que se preocupar, pois atualmente, 12% da população mundial é considerada obesa, e este número tende a crescer.

**Figura 1** - Etapas da carcinogênese – iniciação, promoção, progressão e metástase.



## 1.2 Obesidade e resistência à insulina

A obesidade é uma doença de alta prevalência e representa um dos principais problemas de saúde associados com morbidade e mortalidade (KOPELMAN, 2000; MANCINI, 2010). A hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular aterosclerótica, diabetes mellitus, apnéia do sono, problemas psico-sociais e diversos tipos de câncer são complicações frequentes no indivíduo obeso (DINIZ et al., 2008; KOPELMAN, 2000; LI et al., 2005; POWERS; REHRIG; JONES, 2007; TIROSH et al., 2011; ZIMMET; ALBERTI; SHAW, 2001).

A obesidade é uma condição fisiopatológica crônica de origem multifatorial, sendo caracterizada por excesso da massa de tecido adiposo em relação à massa magra, que pode ocorrer de modo regional ou generalizado (VEJA, 2002).

Na obesidade, observa-se um desequilíbrio energético, onde o ganho energético é maior que o gasto energético. Estilo de vida baseado em consumo excessivo de alimentos ricos em energia, baixa atividade física e influências biológicas e genéticas do indivíduo contribuem para o acúmulo de tecido adiposo



(CALLE, 2004; CNOP; FOUFELLE; VELLOSO, 2012; HILL, 2006; MORAES et al., 2009).

O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo. É dividido em tecido adiposo marrom (especializado na produção de calor – termogênese - onde participa ativamente do controle da temperatura corporal) e tecido adiposo branco (conhecido como um órgão endócrino além da sua capacidade de armazenar energia na forma de triacilglicerol) (FONSECA-ALANIS et al., 2006). Ainda, recentemente, tem sido descrito a existência de um terceiro tipo de tecido adiposo, o tecido adiposo bege (BERANGER et al., 2012; SHARP et al., 2012; WU; COHEN; SPIEGELMAN, 2013). Estudos mostram que adipócitos presentes no tecido adiposo branco podem ser convertidos em adipócitos multiloculares que expressam a proteína UCP1, uma proteína mitocondrial que desempenha um efeito fundamental na produção de calor por desacoplamento da atividade da cadeia respiratória de síntese de ATP. Esses adipócitos multiloculares foram nomeados de adipócitos bege e geralmente são desenvolvidos durante a fase pós-natal em resposta ao frio crônico ou a ação de agonistas do PPAR $\gamma$  (BERANGER et al., 2012; SHARP et al., 2012).

Existem dois principais tipos de tecido adiposo branco: subcutâneo e visceral. O subcutâneo está localizado entre a pele e o músculo e a gordura visceral está localizada dentro das cavidades do corpo, primariamente na cavidade abdominal. Os adipócitos viscerais são metabolicamente mais ativos que o subcutâneo, possuem alta atividade lipolítica provocando liberação de grande quantidade de ácidos graxos livres e são os principais responsáveis pelos problemas associados com a obesidade.

Duas medidas da adiposidade central, a razão cintura-quadril (WHR) e a medida da circunferência da cintura, têm sido comumente usadas em estudos epidemiológicos para classificar um indivíduo com obesidade (Tabela 1). O valor do índice de massa corporal (IMC) também é muito utilizado e aceito mundialmente para classificar sobrepeso ou obesidade (CALLE, 2004; GENKINGER et al., 2011; PATEL et al., 2008; WANG et al., 2008). A classificação do IMC adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é mostrada na tabela 2. Essa classificação é baseada em estudos epidemiológicos e observacionais. Deve-se ressaltar que mesmo em indivíduos com IMC normal aumentos discretos na adiposidade visceral

podem resultar em maior risco relativo para desenvolvimento de várias doenças associadas à obesidade.

**Tabela 1** - Classificação da organização mundial da saúde (OMS) para a obesidade segundo o valor da razão cintura-quadril e da circunferência da cintura.

<b>Razão Cintura-Quadril</b>	
Homens	>0.90
Mulheres	>0.85
<b>Circunferência da Cintura</b>	
Homens	>102cm
Mulheres	>88cm

**Tabela 2** - Classificação da organização mundial da saúde (OMS) segundo o índice de massa corporal (IMC) para sobrepeso e obesidade.

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>OMS</b>	<b>Descrição Popular</b>
<18,5	Abaixo do peso	Fino
18,5-24,9	Peso Normal	Peso “saudável”, “normal” ou “aceitável”
25,0-29,9	Sobrepeso	Sobrepeso
30,0-34,9	Obeso grau 1	Obeso
35,0-39,9	Obeso grau 2	Obeso
<b>≥ 40,0</b>	Obeso grau 3	Obesidade Mórbida

Como citado anteriormente, o tecido adiposo constitui um órgão endócrino e metabólico que pode alterar a fisiologia de outros tecidos (RAJALA, 2003). Ele libera diversas proteínas conhecidas como adipocinas, que exercem diferentes funções no controle fisiológico do organismo. Há liberação de peptídeos como leptina, adiponectina e resistina, citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), além de outras proteínas como o inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), proteína sérica amilóide A (SAA) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (BODEN, 1997; FILIPPIN-MONTEIRO et al.,

2012; MONTEIRO; AZEVEDO, 2010; SCHENK; SABERI; OLEFSKY, 2008; SCHERER, 2006; TILG, 2006).

Aumento da liberação de ácidos graxos livres, resistina, IL-6 e TNF- $\alpha$  pelo tecido adiposo e redução da liberação de adiponectina dão origem à resistência à insulina presente na obesidade (CALLE, 2004) (Figura 2).

A resistência à insulina relacionada à obesidade é uma desordem complexa. Vias endócrinas, inflamatórias e neurais estão alteradas e podem modular a sinalização celular em diversos tecidos (CNOP; FOUFELLE; VELLOSO, 2012; GREENFIELD; CAMPBELL, 2004; KONNER; BRUNING, 2011; QATANANI; LAZAR, 2007).

A resistência à insulina é definida como uma resposta metabólica diminuída dos tecidos (músculo, fígado e tecido adiposo) à insulina e freqüentemente é acompanhada de hiperinsulinemia compensatória (REAVEN, 1988; SALTIEL; KAHN, 2001; WAJCHENBERG, 2000).

Nesta condição, a captação de glicose estimulada pela insulina encontra-se diminuída no músculo esquelético, no fígado e no tecido adiposo (FORMIGUEIRA; CANTON, 2004; GREENFIELD; CAMPBELL, 2004). Em consequência da menor captação de glicose pelos tecidos, o pâncreas passa a produzir e liberar mais insulina para a manutenção dos níveis glicêmicos normais, aumentando-se desta forma os níveis de insulina circulante. Assim, hiperinsulinemia compensatória é um sinal evidente de perda da homeostase glicêmica na resistência à insulina (SALTIEL; KAHN, 2001).

A insulina é o hormônio anabólico mais potente que se conhece, agindo sobre o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos, tem efeitos na síntese de DNA e RNA, sobre o transporte de íons e aminoácidos, sobre a proliferação e ciclo celulares, diferenciação celular e apoptose, bem como sobre a síntese de óxido nítrico (CALLE et al., 2004; CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; JEE; KIM; LEE, 2005; MUNIYAPPA et al., 2007; SALTIEL; KAHN, 2001; WILCOX, 2005).

Após a ligação com seu receptor específico presente na membrana plasmática, a insulina ativa diversas vias de sinalização envolvidas com o metabolismo e crescimento celular. O receptor da insulina é uma proteína tetramérica com atividade tirosina quinase, composta por duas subunidades  $\alpha$  e duas subunidades  $\beta$ . A ligação da insulina à subunidade  $\alpha$  permite que esta adquira atividade quinase levando à alteração conformacional do receptor e autofosforilação

da subunidade  $\beta$ , tornando o receptor ativo. Após ser ativado, o receptor fosforila membros da família dos substratos dos receptores de insulina (IRS-1 a 4) em resíduos de tirosina, criando sítios de reconhecimento para moléculas contendo homologia com a Src 2 (SH2). Entre essas destacam-se a subunidade regulatória p85 da fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K), Grb2, CrkII e fosfatase fosfotirosina (SHP2). Após a ligação dessas proteínas aos IRS há ativação de outras proteínas, como as proteínas da via dependente da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e proteínas da via da *mammalian target of rapamycin* (mTOR). Essas vias estão geralmente ligadas ao metabolismo, crescimento, proliferação e diferenciação celulares (OSÓRIO-COSTA et al., 2009; POLLAK, 2008; SALTIEL; KAHN, 2001).

As intervenções para o controle da resistência à insulina e desordens metabólicas relacionadas incluem inicialmente mudanças no estilo de vida, com redução da ingestão calórica e atividades físicas, a fim de diminuir os níveis de glicose, melhorar o perfil lipídico e induzir a perda de peso (FONSECA, 2003). Outra intervenção importante é dada através dos antidiabéticos orais que contribuem melhorando a sensibilidade à insulina e as conseqüências dessa síndrome.

### **1.3 Obesidade e câncer**

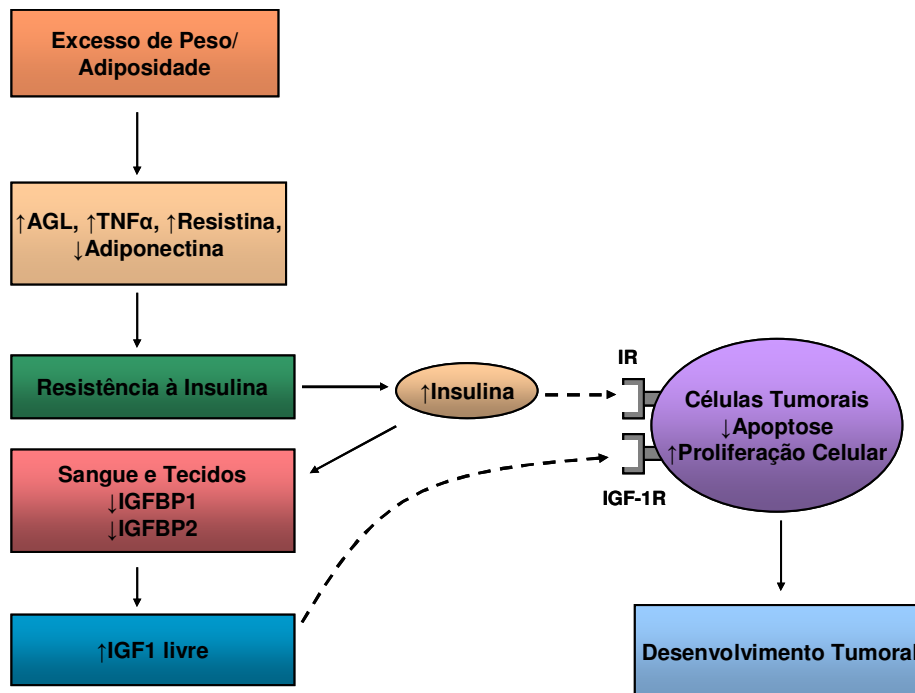
Estudos epidemiológicos mostram que a obesidade aumenta o risco de desenvolver alguns tipos de câncer, como o mamário na pós-menopausa, câncer de cólon retal, de esôfago, fígado, rins, pâncreas, endométrio, ovário, próstata, tireóide e certos cânceres hematopoiéticos (BALLARD-BARBASH et al., 2010; BEASON; COLDITZ, 2012; FORTE et al., 2012; GIOVANNUCCI; MICHAUD, 2007; HURSTING et al., 2012; LEW, 1979; NOCK, 2012; OSÓRIO-COSTA et al., 2009; TERAS; PATEL, 2012).

Há várias hipóteses que podem explicar o mecanismo de carcinogênese na obesidade, entre elas a inflamação, o estresse oxidativo e a resistência à insulina. A hiperinsulinemia, conseqüência da resistência à insulina, está relacionada com vários tipos de câncer, como o de cólon retal, pancreático, endometrial e de mama (HURSTING et al., 2012; IARC, 2002; KAAKS; LUKANOVA; KURZER, 2002; KAAKS, 1996; MCKEOWN-EYSSEN, 1994). A insulina pode contribuir para o desenvolvimento tumoral por dois mecanismos: 1) atuando diretamente sobre seus receptores presentes nas células (pré)neoplásicas (POLLAK, 2008) (Figura 2) e 2)

indiretamente por mudanças no metabolismo de hormônios endógenos (GIOVANNUCCI, 1995).

A insulina promove a produção e a atividade do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) (CALLE, 2004). Este pode estimular a proliferação celular em estados de hipernutrição como a obesidade (GIOVANNUCCI; MICHAUD, 2007; MACAULAY, 1992). Em estudo experimental *in vivo*, o crescimento tumoral foi reduzido quando o receptor de IGF-1 foi removido ou quando a concentração de IGF-1 foi diminuída (CHAPMAN, 1998). Isso mostra que o IGF-1 livre possa estar envolvido com o crescimento tumoral. Apenas 20 % do IGF-1 é encontrado livre, 80 % do IGF-1 encontra-se combinado com uma proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP), que pode interferir com o crescimento do tumor, uma vez que se liga ao IGF-1 e impede sua ação mitogênica. Assim, vários estudos têm relatado que em indivíduos com altos níveis de IGF-1 e baixos níveis de IGFBPs o risco de desenvolver câncer de cólon, mama, próstata e pulmão é maior (CALLE, 2004; FREIER et al., 1999; MISHRA et al., 1998).

**Figura 2** - Relação entre obesidade, resistência à insulina e seus efeitos sobre o desenvolvimento tumoral.



Fonte: Adaptado de Calle, 2004.

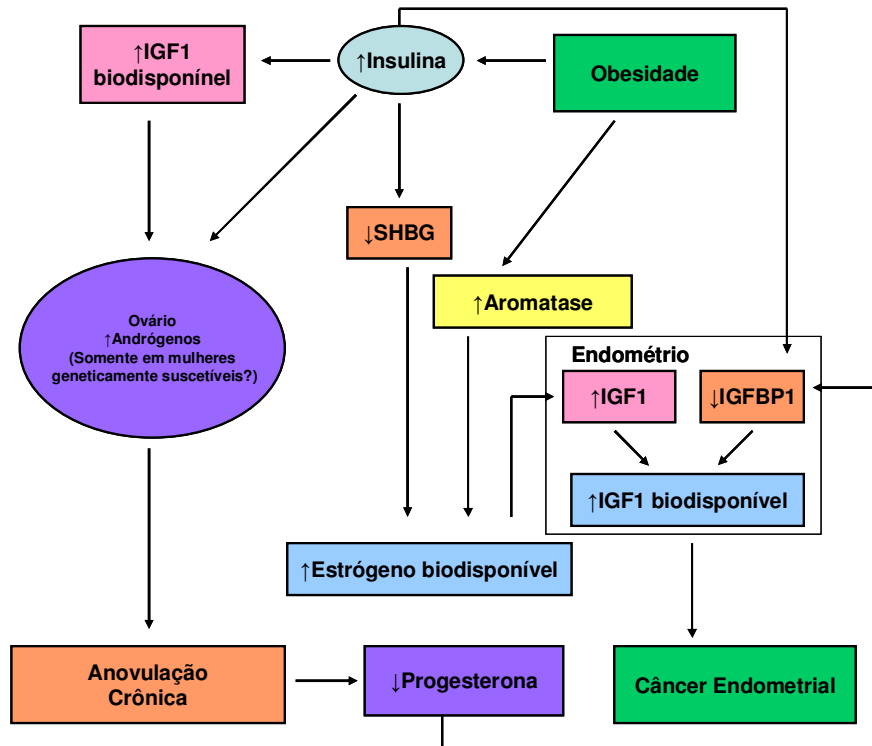
O IGF-I também aumenta a síntese de VEGF que aumenta a permeabilidade vascular e angiogênese tumorais (HOEBEN, 2004; IBRAHIM, 2004), contribuindo assim para a progressão e metástase (Figura 2).

Hiperinsulinemia também pode afetar a produção de hormônios sexuais como andrógenos e estrógenos que podem interferir com o crescimento tumoral (JEE et al., 2005). Os hormônios sexuais esteróides são mitogênicos, podem estimular a proliferação celular, inibir a apoptose e aumentar potencialmente o risco de ocorrer mutações (FORTE et al., 2012; HURSTING et al., 2012; KAAKS; LUKANOVA; KURZER, 2002; LONERGAN; TINDALL, 2011). O papel da hiperinsulinemia no aumento da produção de hormônios sexuais e sua relação com o desenvolvimento de câncer fica demonstrado na síndrome do ovário policístico. Nessa síndrome, observamos acentuada resistência à insulina e aumento na produção de hormônios androgênicos pelas células do tecido ovariano e pela glândula adrenal (DUNAIF, 1997). Esses dois fatores estão possivelmente relacionados ao aumento do câncer endometrial (KAAKS; LUKANOVA; KURZER, 2002).

A adiposidade também pode influenciar a síntese e atividade dos hormônios sexuais esteróides - estrógeno, progesterona e andrógenos (CALLE, 2004; FORTE et al., 2012; POLLAK et al., 2004). O tecido adiposo expressa várias enzimas metabolizadoras de hormônios sexuais que promovem a formação de estrógeno a partir de precursores androgênicos, que são secretados pelas gônadas e glândulas adrenais. Nos homens e nas mulheres na pós-menopausa, o tecido adiposo é o principal local de síntese de estrógeno, e o IMC está diretamente relacionado com os níveis de estrógeno e estradiol circulante (FORTE et al., 2012; KEY et al., 2003; KEY et al., 2001; TCHERNOF, DESPRES, 2000) (Figura 3).

Na obesidade há aumento dos níveis circulantes de insulina e da atividade de IGF-I, isto resulta em redução da síntese hepática e da concentração sanguínea de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), aumentando dessa forma a quantidade de hormônios sexuais livres circulantes (Figura 3).

**Figura 3 - Obesidade, hormônios sexuais e câncer endometrial.**



Fonte: Adaptado de Calle, 2004.

Como citado anteriormente, a inflamação crônica moderada presente na obesidade também pode facilitar o desenvolvimento tumoral. As adipocinas secretadas pelo tecido adiposo como leptina, TNF- $\alpha$  e IL-6 podem promover inflamação, proliferação celular e angiogênese (FORTE et al., 2012; HURSTING et al., 2012). Na obesidade, há aumento dos níveis de leptina. Muitos estudos sugerem que ela pode estimular a proliferação celular e promover angiogênese *in vitro* e *in vivo* e aumentar a expressão das metaloproteinases da matriz-2 e 9 (BOULLOUMIE et al., 1998; BRANDON et al., 2009; GAROFALO; SURMACZ, 2006; HODA et al., 2007; HOUSA et al., 2006; SAXENA et al., 2007; SHARMA et al., 2006; SOMASUNDAR, 2004), contribuindo para a progressão tumoral. No entanto, alguns

estudos com ratos “fatless A-Zip/F1”, mostraram resultados contrários, uma vez que mesmo com níveis indetectáveis de adipocinas, houve formação tumoral acelerada. Isso sugere que as adipocinas não são as únicas moléculas envolvidas no desenvolvimento tumoral e ainda há muito a ser estudado (ABLAMUNITS et al., 2006; HURSTING et al., 2007; MOITRA et al., 1998; NUNEZ et al., 2006).

Outro mecanismo pelo qual a hiperinsulinemia pode contribuir para o desenvolvimento tumoral é bloqueando a ação dos fatores de transcrição FOXO. Em mamíferos, os fatores FOXO apresentam diversas funções: promovem supressão do tumor, podem aumentar a expectativa de vida, regulam o metabolismo energético e o desenvolvimento de vários tecidos (BLUHER; KAHN; KAHN, 2003; HOLZENBERGER et al., 2003; HU et al., 2004; ROPELLE et al., 2009), promovem parada do ciclo celular, reparo da lesão do DNA, detoxificação das espécies reativas de oxigênio, apoptose e autofagia, por regular programas de expressão gênica específicos (BRUNET et al., 1999; DIJKERS et al., 2000; KOPS et al., 2002). Portanto, o papel desses fatores no controle do metabolismo, crescimento e proliferação celulares é de grande relevância.

Os fatores de transcrição FOXO são regulados por diversos estímulos externos como insulina, IGF-I, neurotrofinas, nutrientes, citocinas e estresse oxidativo. Estes estímulos controlam os níveis da proteína FOXO, sua localização subcelular, ligação ao DNA e sua atividade transcricional (CALNAN; BRUNET, 2008). São regulados negativamente pela via de sinalização da PI3K/Akt. A proteína Akt, uma vez ativada pela ação da insulina ou de outros fatores de crescimento, fosforila os fatores FOXO em três sítios específicos. Isso leva ao seqüestro desses fatores no citoplasma, aumento de sua degradação pelo sistema ubiquitina-proteassoma e diminuição de sua atividade transcricional, uma vez que sua atividade ocorre no núcleo.

#### **1.4 Obesidade induzida pelo glutamato monossódico (MSG)**

Devido às limitações éticas e financeiras para estudar a obesidade em humanos e devido à maior facilidade de estudos com animais proporcionando grande quantidade de pesquisas e resultados, muitos modelos de obesidade experimental têm sido utilizados com o objetivo de estabelecer as causas, conseqüências e tratamento dessa doença.



Há vários modelos animais de obesidade como aqueles em que se induzem alterações genéticas, lesões neuronais, mudanças alimentares ou indução química por administração de glutamato monossódico (MSG) a animais neonatos. Os animais recém-nascidos são mais sensíveis à ação neurotóxica do MSG, uma vez que a barreira hematoencefálica não está ainda totalmente formada (KIZER; NEMEROFF; YOUNGBLOOD, 1978).

O glutamato monossódico é um aminoácido neurotóxico quando administrado em doses supra-fisiológicas apresentando efeito agudo e irreversível. Ele provoca lesões no sistema nervoso central (SNC), especificamente nos neurônios dopaminérgicos da área pré-óptica e do núcleo arqueado do hipotálamo e nos neurônios colinérgicos do núcleo arqueado do hipotálamo (HOLZWARTH-MCBRIDE et al., 1976; OLNEY, 1969).

Assim, as lesões hipotalâmicas podem produzir a denominada obesidade hipotalâmica ou obesidade neuroendócrina, através de diversas alterações metabólicas como hipercorticosterolemia, hiperinsulinemia/resistência à insulina, hiperleptinemia e prejuízo da termogênese com menor atividade do tecido adiposo marrom, além de distúrbios funcionais no sistema nervoso autônomo (KIZER; NEMEROFF; YOUNGBLOOD, 1978; PEREIRA et al., 2003). Sabe-se também que, quando adultos, os animais apresentam, além de obesidade (aumento da gordura corporal sem hiperfagia), redução do peso corporal, significativa diminuição nos níveis do hormônio do crescimento (GH), hipogonadismo, esterilidade, disfunção sexual, déficit comportamental em ratos e alterações no controle cardiovascular (DAWSON; ANNAU, 1983; HIRATA et al., 1997; KIZER; NEMEROFF; YOUNGBLOOD, 1978; OLNEY, 1969).

Nenhum modelo experimental é completamente adequado para estudar a obesidade humana com exatidão. Cada método apresenta uma variedade de características que os assemelham à obesidade humana, mas nenhum método apresenta total semelhança.

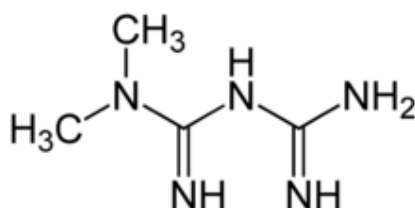
No modelo de obesidade induzida pelo glutamato monossódico observa-se estado de resistência à insulina (HIRATA et al., 1997), dislipidemia e aumento da gordura visceral, semelhante às características encontradas na obesidade humana. Sendo assim, pode ser considerado um modelo adequado para o estudo da obesidade.

## 1.5 Metformina, AMPK e câncer

A metformina (Figura 4) é um agente antidiabético da classe das biguanidas e uma das drogas mais comumente utilizadas no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2.

Ela é anti-hiperglicêmica, mas não hipoglicemiante. Não provoca a liberação de insulina pelo pâncreas e, em geral, não causa hipoglicemia mesmo em grandes doses.

**Figura 4** - Fórmula estrutural da metformina (N,N-dimetilbiguanida).



A metformina age por diversos mecanismos extra-hepáticos, aumentando a sensibilidade do organismo à ação da insulina endógena e controlando a resistência à insulina por mecanismos dependentes e independentes de insulina. Apesar de não ter seu mecanismo de ação ainda totalmente elucidado, sabe-se que a principal ação da metformina em pacientes com diabetes é inibir a produção de glicose hepática, primariamente por reduzir a gliconeogênese hepática, em parte através da potencialização da ação da insulina e mediante a ativação da proteína quinase ativada pelo monofosfato de adenosina (AMPK) (SEUFERT et al., 2004; SHAW et al., 2005; ZHOU et al., 2001). Este efeito resulta na diminuição das concentrações de glicose no sangue, com conseqüente redução da hiperinsulinemia (SEUFERT et al., 2004).

Estudos mostram que a captação de metformina é dependente de um transportador de cátion orgânico (organic cation transporter, OCT) (REITMAN; SCHADT, 2007; SALANI et al., 2012; SHU et al., 2007) e que a caveolina-1 é importante na ação da metformina nas células de câncer de pulmão não-pequenas células (SALANI et al., 2012).

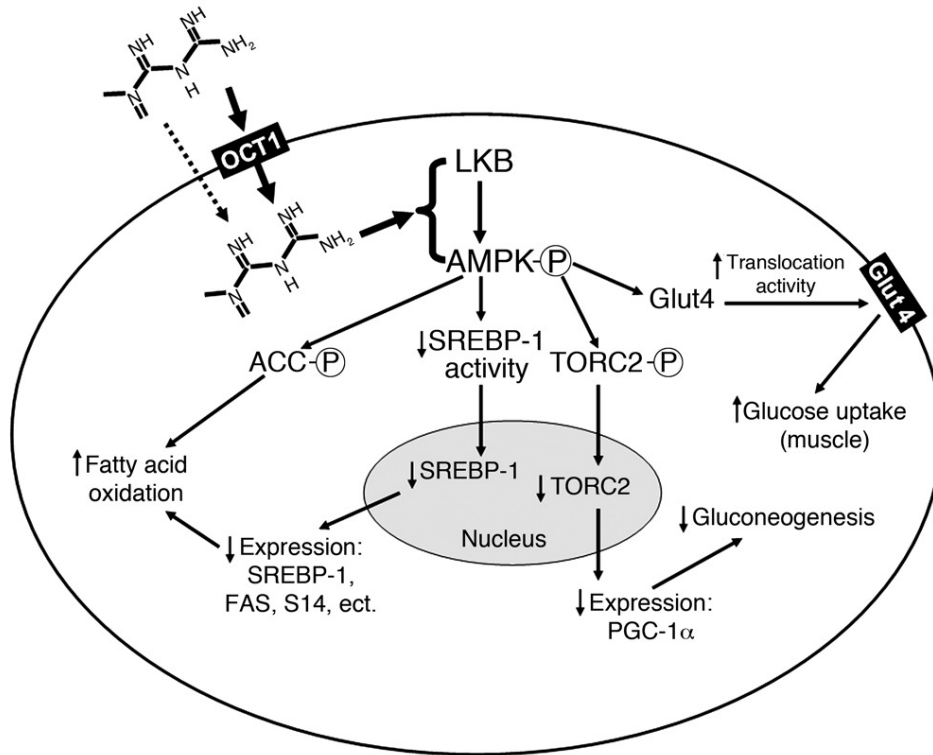
Ainda, sabe-se que a captação de metformina pelas células hepáticas ocorre pelo transportador OCT1, e pelas células renais pelos transportadores OCT2, um transportador expresso em abundância nessas células (DRESSER et al., 2002; WANG et al., 2002; ZHANG et al., 1997).

Shu et al. 2007 observaram que esses transportadores OCT1 são importantes não só para a captação da metformina pelas células hepáticas, mas também para o seu efeito farmacológico em reduzir os níveis de glicose circulante (Figura 5). Ainda, demonstraram que os polimorfismos genéticos do OCT 1 podem modular tanto a resposta celular quanto clínica da metformina. No entanto, sabe-se que outros transportadores podem controlar a captação da metformina em outros tecidos, como o tecido muscular esquelético e novos estudos são necessários para melhor avaliar os mecanismos de ação da metformina no organismo.

Estudos populacionais mostram que metformina também pode ter efeito anti-neoplásico ou quimiopreventivo pela ativação da AMPK na célula tumoral ou diminuição dos níveis circulantes de insulina (ALGIRE et al., 2008; EVANS, 2004; ROPELLE et al., 2009; SCHNEIDER et al., 2001; ZAKIKHANI et al., 2006).

A AMPK é uma enzima que controla a carga energética celular, mantendo a homeostase energética da célula, regulando muitas moléculas e vias de sinalizações no músculo esquelético, coração, tecido adiposo, fígado, células  $\beta$  pancreáticas e cérebro e controla a captação, estoque e utilização de glicose e lipídios (HARDIE, 2003). Ela é ativada quando os níveis de ATP são diminuídos e os níveis de AMP são elevados, como no exercício físico, na contração muscular, na hipóxia, no estresse oxidativo, no choque osmótico, no choque térmico, no envenenamento metabólico, na isquemia, na diminuição do pH, na inibição da glicólise e desacoplamento da fosforilação oxidativa (HARDIE, 2003).

**Figura 5 - Mecanismo de ação da metformina nas células.**



Fonte: Shu et al., 2012.

AMPK é uma proteína heterotrimerica composta por uma subunidade catalítica  $\alpha$  e duas subunidades regulatórias  $\beta$  e  $\gamma$ . Em mamíferos, o AMP ativa a AMPK por estimular a fosforilação do resíduo de treonina 172, localizado na subunidade  $\alpha$ , por ação de quinase regulatória, a AMPK quinase (AMPKK). Dentre as AMPKK há a LKB1 uma proteína supressora tumoral e a proteína quinase dependente de  $\text{Ca}^{+2}$ /calmodulina (CaMKK). Ativada, a AMPK inativa as enzimas 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase (HMG-CoA redutase), acetil CoA carboxilase (ACC) e mTOR, exercendo efeitos sobre o metabolismo da glicose e dos lipídios, sobre a expressão gênica e sobre a síntese protéica (HADAD et al., 2008; KAHN et al., 2005; SANTOMAURO JÚN et al., 2008).

AMPK também pode ser ativada por drogas antidiabéticas orais, como as tiazolidinedionas e a metformina (HADAD et al., 2008; ZHOU et al., 2001). Metformina parece ativar a AMPK pela LKB1 e esta ativação envolve regulação de vias relevantes para o controle da proliferação celular. Estudos experimentais mostram que a metformina, ativando a AMPK, diminui a proliferação de células

epiteliais por reduzir a ativação da mTOR (ALGIRE et al., 2008; BERSTEIN et al., 2010; ZAKIKHANI et al., 2008; ZAKIKHANI et al., 2006).

mTOR é uma proteína serina/treonina quinase pertencente à família das quinases relacionadas com a PI3K. Ela está integrada a dois complexos multiprotéicos: mTORC1 e mTORC2, e é regulada por fatores de crescimento e nutrientes. Estes fatores aumentam a função da mTORC1, aumentando a fosforilação da proteína ribossomal S6 quinase (S6K) e *eukaryote initiation factor 4E binding protein 1 (4EBP1)*, reguladores chave da tradução protéica.

mTOR está super-ativada em muitas células de câncer, como resultado de alterações genéticas ou ativação aberrante dos componentes da via PI3K/Akt. Isso contribui para a perda de controle da proliferação, crescimento, diferenciação e sobrevivência das células. Portanto, metformina por inibição da mTOR, via AMPK, pode exercer um efeito anti-neoplásico importante nas células epiteliais. Essa pode ser estratégia terapêutica considerável, principalmente em indivíduos obesos com resistência à insulina e hiperinsulinemia.

Trabalho realizado por Algire et al. (2008) mostrou que a metformina diminui o crescimento tumoral em camundongos submetidos à dieta rica em energia, pela melhora da sensibilidade à insulina, diminuição dos níveis séricos desse hormônio e ativação da AMPK. Zakikhani et al. (2006) também mostraram que a metformina inibe o crescimento celular por via dependente da AMPK em células do câncer de mama. A ativação dessa via leva à inibição da via da mTOR e conseqüente redução da proliferação e crescimento celulares.

O estudo epidemiológico realizado por Evans et al. (2005), com pacientes diabéticos tipo 2, mostrou que o risco de câncer era menor no grupo tratado com metformina quando comparado com outros grupos de pacientes tratados com outras drogas antidiabéticas. Segundo esses autores, o efeito benéfico da metformina seria devido ao LKB1, cuja atividade supressora de tumor é bem estabelecida (HAWLEY et al., 2003; LIZCANO et al., 2004).

Foi descrito que a AMPK pode ativar fatores de transcrição FOXO (FOXO1, FOXO3a, FOXO4 e FOXO6) em algumas condições, como na restrição alimentar. Trabalho realizado por Greer et al. (2009) mostrou que em condições de restrição alimentar, a ativação da AMPK leva à ativação de FOXO e aumenta o tempo de vida e a resistência ao estresse em *Caenorhabditis elegans*. Outro trabalho realizado por Chiacchiera et al. (2009) mostrou que o bloqueio da p38 $\alpha$  inibe o crescimento de

células de câncer de cólon retal por ativar a AMPK e conseqüentemente ativar o fator de transcrição FOXO3a. No entanto, a ativação dos fatores de transcrição FOXO pela ação da metformina sobre a AMPK em células tumorais ainda não foi explorada.

## **1.6 Modelos experimentais de tumor**

### **1.6.1 Tumor de Walker-256**

A indução de câncer em animais é uma abordagem importante para se investigar a dinâmica tumoral, as alterações causadas no organismo portador de tumor e possíveis estratégias de tratamento. Um dos modelos animais utilizados em ratos é o Tumor de Walker-256, caracterizado como carcinossarcoma mamário, identificado pela primeira vez em 1928, por George Walker, na mama de uma rata prenhe (BLACK; NESHEIM; KINSELLA, 1994; EARLE, 1935). Agostino e Clifton em 1967 descreveram a passagem do tumor da forma sólida para a ascítica. Assim, as células tumorais na forma ascítica poderiam, novamente, ser injetadas intraperitonealmente em outros animais que sempre desenvolviam o tumor ascítico, mantendo dessa forma a viabilidade das células. Estas mesmas células poderiam ainda ser injetadas em diferentes órgãos e tecidos, sempre com o desenvolvimento de tumor sólido (CALDAROLA et al., 1968). Portanto, o tumor é capaz de se desenvolver tanto na forma sólida como na forma ascítica e possui capacidade de disseminação, tanto por via linfática como hematogênica, dependendo da via de inoculação.

Desde sua descoberta em 1928, essa linhagem tumoral tem sido amplamente utilizada em estudos de antineoplásicos e de caquexia induzida pelo tumor, por ser específica para ratos e facilmente transplantada. A inoculação do tumor de Walker-256 em ratos é eficiente, apresenta alta porcentagem de pega e reprodutibilidade, o que é muito importante para os estudos experimentais envolvendo processos neoplásicos (COSTA et al., 2011; COSTA et al., 2010; EARLE, 1935; FAIAD, 2012; FAIAD et al., 2008; FERNANDES et al., 1995; FOLADOR et al., 2009; FONSECA et al., 2011; FONSECA et al., 2009; GUAITANI et al., 1982; PAVLAKI et al., 2009).

### **1.6.2 Células do câncer de mama MCF-7**

A linhagem de células do câncer de mama humano, MCF-7, é originária de um adenocarcinoma mamário, derivado do local metastático, derrame pleural, de uma mulher de 69 anos caucasiana (ATCC; SOULE et al., 1973). É uma linhagem de câncer de mama que tem sido muito utilizada nos estudos de antineoplásicos (AMARAL et al., 2011; BERSTEIN et al., 2010; ZHUANG; MISKIMINS, 2011).

Essas células expressam o oncogene WNT7B (HUGUET et al., 1994) e mantém diversas características do epitélio mamário diferenciado, incluindo a capacidade de processar o  $17\beta$ -estradiol via receptores de estrógeno citoplasmáticos, sendo assim consideradas células de câncer de mama responsivas ao estrógeno (BROOKS; LOCKE; SOULE, 1973; LIPPMAN; BOLAN, 1975; SHAFIE; BROOKS, 1977).

As células MCF-7 também são responsivas a diversos outros hormônios como a dihidrotestosterona, o cortisol, a progesterona e a insulina (HORWITZ et al., 1975; OSBORNE; LIPPMAN, 1976) e seu crescimento é inibido pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) (SUGARMAN et al., 1985).

As células MCF-7 são células aderentes mantidas em meio de cultura DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) contendo  $4,5 \text{ g L}^{-1}$  de glicose e suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB).

## 6 CONCLUSÕES

Os resultados apresentados neste estudo permitem-nos concluir que:

- a obesidade reduz a sobrevida de ratos com o tumor de Walker-256;
- resistência à insulina, ativação da via de sinalização insulina-IR-ERK1/2 e ação anti-apoptótica, via Bcl-2, são os mecanismos envolvidos no maior desenvolvimento do tumor de Walker-256 em ratos obesos-MSG;
- a metformina é eficaz em reduzir o desenvolvimento tumoral na obesidade e em aumentar a taxa de sobrevida dos ratos obesos-MSG com tumor;
- a metformina tem ação eficiente e direta sobre a célula tumoral, inibindo a proliferação celular, como consequência da parada do ciclo celular na fase  $G_0-G_1$ , apoptose e necrose;
- os mecanismos pelos quais a metformina reduz o tumor estão relacionados à redução da ativação da via de sinalização insulina/IR/ERK1/2, ativação da AMPK e do FOXO3a, e geração de espécies reativas de oxigênio.



## REFERÊNCIAS\*

ABLAMUNITS, V.; COHEN, Y.; BRAZEE, I. B.; GAETZ, H. P.; VINSON, C.; KLEBANOV, S. Susceptibility to induced and spontaneous carcinogenesis is increased in fatless A-ZIP/F-1 but not in obese ob/ob mice. **Cancer Res.**, v. 66, p. 8897–8902, 2006.

AGOSTINO, D.; CLIFFTON, E. E. The growth of the carcinosarcoma of Walker 256 in the ascitic form. **Experientia**, v. 24, p. 166-167, 1968.

ALAO, J. P. The regulation of cyclin D1 degradation: roles in cancer development and the potential for therapeutic invention. **Mol. Cancer**, v. 6, p. 24, 2007.

ALGIRE, C.; ZAKIKHANI, M.; BLOUIN, M.; SHUAI, J. H.; POLLAK, M. Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth. **Endocr-Relat. Cancer**, v. 15, p. 833-839, 2008.

ALGIRE, C.; AMREIN, L.; ZAKIKHANI, M.; PANASCI, L.; POLLAK, M. Metformin blocks the stimulative effect of a high-energy diet on colon carcinoma growth in vivo and is associated with reduced expression of fatty acid synthase. **Endocr-Relat. Cancer**, v. 17, p. 351–360, 2010.

AMARAL, J. B.; REZENDE-TEIXEIRA, P.; FREITAS, V. M.; MACHADO-SANTELLI, G. M. MCF-7 cells as a three-dimensional model for the study of human breast cancer. **Tissue Eng.**, v. 17, p. 1097-1107, 2011.

ANASTASIOU, D.; POULOGIANNIS, G.; ASARA, J. M.; BOXER, M. B.; JIANG, J. K.; SHEN, M.; BELLINGER, G.; SASAKI, A. T.; LOCASALE, J. W.; AULD, D. S.; THOMAS, C. J.; VANDER HEIDEN, M. G.; CANTLEY, L. C. Inhibition of pyruvate kinase M2 by reactive oxygen species contributes to cellular antioxidant responses. **Science**, v. 334, n. 6060, p. 1278-1283, 2011.

BAKKE, J. L.; LAWRENCE, N.; BENNETT, J.; ROBINSON, S.; BOWERS, C. Y. Late endocrine effects of administering monosodium glutamate to neonatal rats. **Neuroendocrinology**, v. 26, p. 220-228, 1978.

BALLARD-BARBASH, R.; BERRIGAN, D.; POTISCHMAN, N.; DOWLING, E. Obesity and cancer epidemiology. In: BERGER, N. A. (Ed.). **Energy balance and cancer**. New York: Springer, 2010. p. 1-44.

BARACAT, F. F.; FERNANDES JR, H. J.; SILVA, M. J. **Câncerologia atual: um enfoque multidisciplinar**. São Paulo: Roca, 2000. 548 p.

BATISTA JR, M. L.; PERES, S. B.; MCDONALD, M. E.; ALCANTARA, P. S. M.; OLIVAN, M.; OTOCH, J. P.; FARMER, S. R.; SEELAENDER, M. Adipose tissue

---

\* De acordo com:  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

inflammation and cancer cachexia: Possible role of nuclear transcription factors. **Cytokine**, v. 57, p. 9-16, 2012.

BEASON, T.; COLDITZ, G. Obesity and multiple myeloma. In: MITTELMAN, S.D.; BERGER, N. A. (Ed.) **Energy balance and hematologic malignancies**. New York: Springer, 2012. p. 71-95.

BERANGER, G. E.; KARBIENER, M.; BARQUISSAU, V.; PISANI, D. F.; SCHEIDELER, M.; LANGIN, D.; AMRI, E. Z. In vitro brown and "brite"/"beige" adipogenesis: Human cellular models and molecular aspects. **Biochim. Biophys. Acta**, v. pii, p. S1388-1981, 2012. In press.

BERRIDGE, M. V.; HERST, P. M.; TAN, A. S. , M. V.; HERST, P. M.; TAN, A. S. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. **Biotechnol. Ann. Rev.**, v. 11, p. 127-152, 2005.

BERSTEIN, L. M.; YUE, W.; WANG, J. P.; SANTEN, R. J. Isolated and combined action of tamoxifen and metformin in wild-type, tamoxifen-resistant, and estrogen-deprived MCF-7 cells. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 128, n. 1, p. 109-117, 2011.

BERTEVELLO, P. S.; SEELAENDER, M. C. Heterogeneous response of adipose tissue to cancer cachexia. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 34, n. 9, p. 1161-1167, 2001.

BLACK, J. M.; NESHEIM, M. C.; KINSELLA, J. E. Dietary level of maize oil affects growth and lipid composition of Walker 256 carcinosarcoma. **Brit. J. Nutr.**, v.1, p. 283-294, 1994.

BLUHER, M.; KAHN, B. B.; KAHN, C. R. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. **Science**, v. 299, p. 572-574, 2003.

BODEN, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. **Diabetes**, v. 46, n. 1, p. 3-10, 1997.

BORKHARDT, A.; REPP, R.; HAAS, O. A.; LEIS, T.; HARBOTT, J.; KREUDER, J.; HAMMERMANN, J.; HENN, T.; LAMPERT, F. Cloning and characterization of AFX, the gene that fuses to MLL in acute leukemias with a t(X;11)(q13;q23). **Oncogene**, v. 14, p. 195–202, 1997.

BOULOUMIE, A.; DREXLER, H. C.; LAFONTAN, M.; BUSSE, R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. **Circulation**, v. 83, p. 1059-1066, 1998.

BRANDON, E. L.; GU, J. W.; CANTWELL, L.; HE, Z.; WALLACE, G.; HALL, J. E. Obesity promotes melanoma tumor growth: Role of leptin. **Cancer Biol. Ther.**, v. 8, p. 1871-1879, 2009.

BRASILEIRO FILHO, G.; PEREIRA, F. E. L.; GUIMARÃES, R. C. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. In: BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo: patologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 188-236.

BROOKS, S. C.; LOCKE, E. R.; SOULE, H. D. Estrogen receptor in a human cell line (MCF-7) from breast carcinoma. **J. Biol. Chem.**, v. 248, n. 17, p. 6251-6253, 1973.

BRUNET, A.; BONNI, A.; ZIGMOND, M. J.; LIN, M. Z.; JUO, P.; HU, L. S.; ANDERSON, M. J.; ARDEN, K. C.; BLENIS, J.; GREENBERG, M.E. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. **Cell**, v. 96, p. 857–868, 1999.

BUNYAN, J.; MURRELL, E. A.; SHAH, P. P. The induction of obesity in rodents by means of monosodium glutamate. **Br. J. Nutr.**, v. 35, p. 25-39, 1976.

BUZZAI, M.; JONES, R. G.; AMARAVADI, R. K.; LUM, J. J.; DEBERARDINIS, R. J.; ZHAO, F.; VIOLLET, B.; THOMPSON, C. B. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. **Cancer Res.**, v. 67, p. 6745–6752, 2007.

CALDAROLA, L.; DEI POLI, G.; DEI POLI, M.; BIGLIANI, S. Notes on the transplantability and dissemination of experimental Walker's sarcomas. **Oncology**, v.10, p. 246-249, 1968.

CALLE, E. E.; RODRIGUEZ, C.; WALKER-THURMOND, K.; THUN, M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. **N. Engl. J. Med**, v. 348, p. 1625–1638, 2003.

CALLE, E. E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nat. Rev. Cancer**, v. 4, p. 579-591, 2004.

CALLE, E. E.; THUN, M. J. Obesity and cancer. **Oncogene**, v. 23, p. 6365-6378, 2004.

CALNAN, D. R.; BRUNET, A. The FoxO code. **Oncogene**, v. 27, p. 2276–2288, 2008.

CANTRELL, L. A.; ZHOU, C.; MENDIVIL, A.; MALLOY, K. M.; GEHRIG, P. A.; BAE-JUMP, V. L. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation—implications for a novel treatment strategy. **Gynecol. Oncol.**, v. 116, n. 1, p. 92-98, 2010.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 46, p. 419-425, 2002.

CHAPMAN, I. M.; HARTMAN, M. L.; PIEPER, K. S.; SKILES, E. H.; PEZZOLI, S. S.; HINTZ, R. L. Recovery of growth hormone release from suppression by exogenous insulin-like growth factor-1 (IGF-1): evidence for a suppressive action of free rather than bound IGF-1. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, p. 2836-2842, 1998.

CHEN, Y.; MARTINEZ, L. A.; LACAVALA, M.; COGHLAN, L.; CONTI, C. J. Increased cell growth and tumorigenicity in human prostate LNCaP cells by overexpression to cyclin D1. **Oncogene**, v. 16, p. 1913–1920, 1998.

CHIACCHIERA, F.; MATRONE, A.; FERRARI, E.; INGRAVALLO, G.; LO SASSO, G.; MURZILLI, S.; PETRUZZELLI, M.; SALVATORE, L.; MOSCHETTA, A.; SIMONE, C. p38alpha blockade inhibits colorectal cancer growth in vivo by inducing a switch from HIF1alpha- to FoxO-dependent transcription. **Cell Death Differ.**, v. 16, p. 1203-1214, 2009.

CHIACCHIERA, F.; SIMONE, C. Inhibition of p38alpha unveils an AMPK-FoxO3A axis linking autophagy to cancer-specific metabolism. **Autophagy**, v. 5, p. 1030-1033, 2009.

CNOP, M.; FOUFELLE, F.; VELLOSO, L. A. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. **Trends Mol. Med.**, v. 18, p. 59-68, 2012.

COSTA, E. S.; FRANCISCO, A. M. S. C.; FAIAD, O. J.; CURY, Y.; SAMPAIO, S. C. Effect of Crotoxin, the main toxin of the rattlesnake c.d. terrificus venom, on secretory activity of peritoneal macrophages during tumor progression. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**. Apresentado no Abstracts for 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 107 (Suppl. 1): 2729, Official journal of WordPharma 2010.

COSTA, E. S.; FAIAD, O. J.; CURI, R.; CURY, Y.; SAMPAIO, S. C. Effect of Crotoxin on secretory activity of peritoneal macrophages co-cultivated with tumor cells. Involvement of formyl peptide receptors. **Inflammation Research**. Apresentado no Abstracts for 10th World Congresso on Inflammation, DOI 10.1007/s00011-011-0341-6,, Vol 60, (Suppl 1): P-601. Official Journal of The International Association of Inflammation Societies and The European Histamine Research Society, 2011.

COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v. 420, p. 860-867, 2002.

CURI, R.; POMPEIA, C.; MIYASAKA, C. K.; PROCÓPIO, J. **Entendendo a gordura: os ácidos graxos**. São Paulo: Manole, 2002. 580 p.

CUVILLIER, O.; NAVA, V. E.; MURTHY, S. K.; EDSALL, L. C.; LEVADE, T.; MILSTIEN, S.; SPIEGEL, S. Sphingosine generation, cytochrome c release, and activation of caspase-7 in doxorubicin-induced apoptosis of MCF7 breast adenocarcinoma cells. **Cell Death Differ.**, v. 8, p. 162-171, 2001.

DAWSON, R.; ANNAU, Z. A behavioral assessment of arcuate nucleus damage after a single injection of monosodium glutamate. **Neurobehav. Toxicol. Teratol.**, v. 5, p. 399-406, 1983.

DE MELLO, M. A.; DE SOUZA, C. T.; BRAGA, L. R.; DOS SANTOS, J. W.; RIBEIRO, I. A.; GOBATTO, C. A. Glucose tolerance and insulin action in monosodium glutamate (MSG) obese exercise-trained rats. **Physiol. Chem. Phys. Med.**, v. 33, n. 1, p. 63-67, 2001.

DIJKERS, P. F.; MEDEMADAGGER, R. H.; LAMMERS, J. J.; KOENDERMAN, L.; COFFER, P. J. Expression of the pro-apoptotic bcl-2 family member bim is regulated by the forkhead transcription factor FKHR-L1. **Curr. Biol.**, v. 10, p. 1201-1204, 2000.

DINIZ, Y. S.; BURNEIKO, R. M.; SEIVA, F. R. F.; ALMEIDA, F. Q. A.; GALHARDI, C. M.; NOVELLI FILHO, J. L. V.; MANI, F.; NOVELLI, E. L. Diet compounds, glycemic index and obesity-related cardiac effects. **Int. J. Cardiol.**, v. 124, p. 92-99, 2008.

DRESSER, M. J.; XIAO, G.; LEABMAN, M. K.; GRAY, A. T.; GIACOMINI, K. M. Interactions of n-tetraalkylammonium compounds and biguanides with a human renal organic cation transporter (hOCT2). **Pharm. Res.**, v. 19, p. 1244-1247, 2002.

DUNAIF, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. **Endocr. Rev.**, v. 18, p. 774-800, 1997.

EARLE, W. R. A study of the Walker rat mammary carcinoma 256: in vivo and in vitro. **Am. J. Cancer**, v. 24, p. 566-612, 1935.

EVANS, J. M. M.; DONNELLY, L. A.; EMSLLE-SMITH, A. M.; ALESSI, D. R.; MORRIS, A. D. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. **Brit. Med. J.**, v. 330, p. 1304-1305, 2007.

FAIAD, O. J.; DELLA-CASA, M. S.; SAMPAIO, S. C. Lipoxin A<sub>4</sub> contributes to inhibitory effect of Crotoxin on growth of Walker 256 tumor. In: ANNUAL SCIENTIFIC MEETING, 10., 2008. **Anais...** 2008. p. 65: 8.04.

FEARON, K. C.; ARENDS, J.; BARACOS, V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia, **Nat. Rev. Clin. Oncol.**, v. 10, n. 2, p. 90-99, 2013.

FEARON, K. C.; MOSES, E. A. G. Cancer cachexia. **Int. J. Cardiol.**, v. 85, n. 1, p. 73-81, 2002.

FERNANDES, L. C. **Alterações metabólicas causadas pelo tumor de Walker 256 no músculo esquelético, linfócitos e macrófagos de ratos:** possíveis mecanismos envolvidos na reversão da caquexia pela administração de insulina. 1995. 97 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995.

FERNANDES, L. C.; NOGUEIRA C. R.; MACHADO, U. F.; CARPINELLI, A. R.; CURI, R. Insulin secretion in Walker 256 tumor cachexia. **Am. J. Physiol.**, v. 258, p. E1033-E1036, 1990.

FERNÁNDEZ DE MATTOS, S.; VILLALONGA, P.; CLARDY, J.; LAM, E. W. FOXO3a mediates the cytotoxic effects of cisplatin in colon cancer cells. **Mol. Cancer Ther.**, v. 7, p. 3237-3246, 2008.

FILIPPIN-MONTEIRO, F. B.; DE OLIVEIRA, E. M.; SANDRI, S.; KNEBEL, F. H.; ALBUQUERQUE, R. C.; CAMPA, A. Serum amyloid A is a growth factor for 3T3-L1

adipocytes, inhibits differentiation and promotes insulin resistance. **Int. J. Obes.**, v. 36, n. 8, p. 1032-1039, 2012.

FOLADOR, A.; DE LIMA-SALGADO, T. M.; HIRABARA, S. M.; AIKAWA, J.; YAMAZAKI, R. K.; MARTINS, E. F.; DE OLIVEIRA, H. H.; PIZATTO, N.; KANUNFRE, C. C.; PERES, C. M.; FERNANDES, L. C.; CURI, R. Effect of fish oil supplementation for two generations on changes of lymphocyte function induced by walker 256 cancer cachexia in rats. **Nutr. Cancer**, v. 61, n. 5, p. 670-679, 2009.

FONSECA, E. A. I.; OLIVEIRA, M. A.; LOBATO, N. S.; AKAMINE, E. H.; COLQUHOUN, A.; CARVALHO, M. H. C.; ZYNGIER, S. B.; FORTES, Z. B. Meformin reduces the stimulatory effect of obesity on in vivo Walker-256 tumor development and increases the area of tumor necrosis. **Life Sci.**, v. 88, p. 846-852, 2011.

FONSECA, E. A. I.; MACIOSZEK, M.; SAITO, A.; COTRIM, K.; MAZZUCO, T. L. Estudo das alterações morfológicas da glândula adrenal na caquexia neoplásica. **Semina. Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 30, p. 163-174, 2009.

FONSECA-ALANIS, M. H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M. I. C.; LIMA, F. B. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, p. 216-229, 2006.

FORMIGUEIRA, X.; CANTÓN, A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. **Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.**, v. 18, p. 1125–1146, 2004.

FORTE, V.; PANDEY, A.; ABDELMESSIH, R.; FORTE, G.; WHALEY-CONNELL, A.; SOWERS, J. R.; MCFARLANE, S. I. Obesity, Diabetes, the Cardiorenal Syndrome, and Risk for Cancer. **Cardiorenal Med.**, v. 2, n. 2, p. 143-162, 2012.

FREIER, S.; WEISS, O.; ERAN, M.; FLYVBJERG, A.; DAHAN, R.; NEPHESH, I.; SAFRA, T.; SHILONI, E.; RAZ, I. Expression of the insulin-like growth factors and their receptors in adenocarcinoma of the colon. **Gut.**, v. 44, p. 704–708, 1999.

GAROFALO, C.; SURMACZ, E. Leptin and cancer. **J. Cell. Physiol.**, v. 207, p. 12-22, 2006.

GARRATINI, S.; BIZZI, A.; DONELLI, M. G.; GUAITANI, A.; SEMANIN, R.; SPREAFICO, F. Anorexia and cancer in animals and man. **Cancer Treat. Rev.**, v. 7, p. 115-140, 1980.

GENKINGER, J. M.; SPIEGELMAN, D.; ANDERSON, K. E.; BERNSTEIN, L.; VAN DEN BRANDT, P. A.; CALLE, E. E.; ENGLISH, D. R.; FOLSOM, A. R.; FREUDENHEIM, J. L.; FUCHS, C. S.; GILES, G. G.; GIOVANNUCCI, E.; HORN-ROSS, P. L.; LARSSON, S. C.; LEITZMANN, M.; MÄNNISTÖ, S.; MARSHALL, J. R.; MILLER, A. B.; PATEL, A. V.; ROHAN, T. E.; STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z.; VERHAGE, B. A.; VIRTAMO, J.; WILLCOX, B. J.; WOLK, A.; ZIEGLER, R. G.; SMITH-WARNER, S. A. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. **Int. J. Cancer.**, v. 129, n. 7, p. 1708-1717, 2011.

GIANNAKOU, M. E.; GOSS, M.; JUNGER, M. A.; HAFEN, E.; LEEVERS, S. J.; PARTRIDGE, L. Long-lived Drosophila with overexpressed dFOXO in adult fat body. **Science**, v. 305, p. 361, 2004.

GIOVANNUCCI, E.; ASCHERIO, A.; RIMM, E. B.; COLDITZ, G. A.; STAMPFER, M. J.; WILLETT, W. C. Physical activity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in men. **Ann. Intern. Med.**, v. 122, p. 327-334, 1995.

GIOVANNUCCI, E. Insulin and colon cancer. **Cancer Cause Control**, v. 6, p. 164-179, 1995.

GIOVANNUCCI, E.; MICHAUD, D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. **Gastroenterology**, v. 132, p. 2208-2225, 2007.

GREER, E. L.; BANKO, M. R.; BRUNET, A. AMP-activated Protein Kinase and FoxO Transcription Factors in Dietary Restriction-induced Longevity. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1170, p. 688-692, 2009.

GREENFIELD, J.; CAMPBELL, L. Insulin resistance and obesity. **Clin. Dermatology**, v. 22, n. 4, p. 289-295, 2004.

GRUNING, N.; RALSER, M. Cancer Sacrifice for survival. **Nature**, v. 480, p. 190-191, 2011.

GUAITANI, A.; RECHIA, M.; CARLI, M.; ROCCHETTI, M.; BARTO, S.; GARANTI, S. Walker carcinoma 256: a model for studies on tumor-induced anorexia and cachexia. **Oncology**, v. 39, p. 173-178, 1982.

HADAD, S. M.; FLEMING, S.; THOMPSON, A. M. Targeting AMPK: a new therapeutic opportunity in breast cancer. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, v. 67, p. 1-7, 2008.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, p. 57-70, 2000.

HARDIE, D. G. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of energy status. **Endocrinology**, v. 144, p. 5179-5183, 2003.

HAWLEY, S. A.; BOUDEAU, J.; REID, J. L.; MUSTARD, K. J.; UDD, L.; MAKELA, T. P.; ALESSI, D. R.; HARDIE, D. G. Complexes between the LKB1 tumor suppressor. STRAD alpha/beta and MO 25 alpha/beta upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. **J. Biol.**, v. 2, n. 4, p. 28, 2003.

HILL, J. O. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. **Endocr. Rev.**, v. 27, n. 7, p. 750-761, 2006.

HIRATA, A. E.; ANDRADE, I. S.; VASKEVICIUS, P.; DOLNIKOFF, M. S. Monosodium glutamate (MSG)-obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 30, p. 671–674, 1997.

HO, K. K.; MYATT, S. S.; LAM, E. W. Many forks in the path: cycling with FoxO. **Oncogene**, v. 27, p. 2300-2311, 2008.

HODA, M. R.; KEELY, S. J.; BERTELSEN, L. S.; JUNGER, W. G.; DHARMASENA, D.; BARRETT, K. E. Leptin acts as a mitogenic and antiapoptotic factor for colonic cancer cells. **Br. J. Surg.**, v. 94, p. 346-354, 2007.

HOEBEN, A.; LANDUYT, B.; HIGHLEY, M. S.; WILDIERS, H.; VAN OOSTEROM, A. T.; DE BRUIJN, E. A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. **Pharmacol. Rev.**, v. 56, p. 549-580, 2004.

HOLZENBERGER, M.; DUPONT, J.; DUCOS, B.; LENEUVE, P.; GELOEN, A.; EVEN, P. C.; CERVERA, P.; LE BOUC, Y. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. **Nature**, v. 421, p. 182–187, 2003.

HOLZWARTH-MCBRIDE, M. A.; SLADEK, K. M.; KNIGGE, J. R. Monosodium glutamate induced lesions of the arcuate nucleus. II. Fluorescence histochemistry of catecholamines. **Anat. Rec.**, v. 186, p. 197-206, 1976.

HORWITZ, K. B.; COSTLOW, M. E.; MCGUIRE, W. L. MCF-7: a human breast cancer cell line with estrogen, androgen, progesterone, and glucocorticoid receptors. **Steroids**, v. 26; p. 785-795, 1975.

HOUSA, D.; HOUSOVÁ, J.; VERNEROVÁ, Z.; HALUZÍK, M. Adipocytokines and cancer. **Physiol. Res.**, v. 55, p. 233-244, 2006.

HU, M. C.; LEE, D. F.; XIA, W.; GOLFMAN, L. S.; OU-YANG, F.; YANG, J. Y.; ZOU, Y.; BAO, S.; HANADA, N.; SASO, H.; KOBAYASHI, R.; HUNG, M. C. I $\kappa$ B kinase promotes tumorigenesis through inhibition of forkhead FOXO3a. **Cell**, v. 117, p. 225–237, 2004.

HUGUET, E. L.; McMAHON, J. A.; McMAHON, A. P.; BICKNELL, R.; HARRIS, A. L. Differential expression of human Wnt genes 2, 3, 4, and 7B in human breast cell lines and normal and disease states of human breast tissue. **Cancer Res.**, v. 54, p. 2615-2621, 1994.

HURSTING, S. D.; HURSTING, M. J. Growth signals, inflammation, and vascular perturbations: mechanistic links between obesity, metabolic syndrome, and cancer. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 32, p. 1766-1770, 2012.

HURSTING, S. D.; NUNEZ, N. P.; VARTICOVSKI, L.; VINSON, C. The obesity-cancer link: lessons learned from a fatless mouse. **Cancer Res.**, v. 67, n. 6, p. 2391-2393, 2007.



HWANGBO, D. S.; GERSHAM, B.; TU, M. P.; PALMER, M.; TATAR, M. Drosophila dFOXO controls lifespan and regulates insulin signaling in brain and fat body. **Nature**, v. 429, p. 562–566, 2004.

IBRAHIM, Y. H.; YEE, D. Insulin-like growth factor-I and cancer risk. **Growth Horm. IGF Res.**, v. 14, p. 261-269, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>>. Acesso em: 20 out. 2012.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Handbooks of cancer prevention. weight control and physical activity**. Lyon, 2002. 327 p. Disponível em: <<http://www.iarc.fr>>. Acesso em: 20 jun. 2012.

JAGANI, Z.; SINGH, A.; KHOSRAVI-FAR, R. FoxO tumor suppressors and BCR-ABL-induced leukemia: a matter of evasion of apoptosis. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1785, p. 63-84, 2008.

JEE, S. H.; KIM, H. I.; LEE, J. Obesity, insulin resistance and cancer risk. **Yonsei Med. J.**, v. 46, n. 4, p. 449-455, 2005.

JOHNS, N.; GREIG, C.; FEARON, K. C. Is tissue cross-talk important in cancer cachexia? **Crit. Rev. Oncol.**, v. 17, n. 3, p. 263-276, 2012.

KAACKS, R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? **Cancer Cause. Control**, v. 7, p. 605-625, 1996.

KAACKS, R.; LUKANOVA, A. Effects of weight control and physical activity in cancer prevention: role of endogenous hormone metabolism. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 963, p. 268-281, 2002.

KAACKS, R.; LUKANOVA, A.; KURZER, M. S. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 11, p. 1531-1543, 2002.

KAHN, B. B.; ALQUIER, T.; CARLING, D.; HARDIE, D. G. AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. **Cell Metab.**, v. 1, p. 15-25, 2005.

KEMPEN, L. C. L.; VISSERC, K. E.; COUSSENS, L. M. Inflammation, proteases and cancer. **Eur. J. Cancer**, v. 42, p. 728-734, 2006.

KEY, T. J.; ALLEN, N. E.; VERKASALO, P. K.; BANKS, E. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 60, p. 81–89, 2001.

KEY, T. J.; APPLEBY, P. N.; REEVES, G. K.; RODDAM, A.; DORGAN, J. F.; LONGCOPE, C.; STANCZYK, F. Z.; STEPHENSON, H. E.; FALK, R.T.; MILLER, R.; SCHATZKIN, A.; ALLEN, D.S.; FENTIMAN, I.S.; KEY, T.J.; WANG, D.Y.; DOWSETT, M.; THOMAS, H. V.; HANKINSON, S. E.; TONIOLO, P.; AKHMEDKHANOV, A.; KOENIG, K.; SHORE, R. E.; ZELENIUCH-JACQUOTTE, A.;

BERRINO, F.; MUTI, P.; MICHELI, A.; KROGH, V.; SIERI, S.; PALA, V.; VENTURELLI, E.; SECRETO, G.; BARRETT-CONNOR, E.; LAUGHLIN, G. A.; KABUTO, M.; AKIBA, S.; STEVENS, R. G.; NERIISHI, K.; LAND, C. E.; CAULEY, J. A.; KULLER, L. H.; CUMMINGS, S. R.; HELZLSOUER, K. J.; ALBERG, A. J.; BUSH, T. L.; COMSTOCK, G. W.; GORDON, G. B.; MILLER, S. R.; LONGCOPE, C. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 95, p. 1218-1226, 2003.

KIZER, J. S.; NEMEROFF, C. B.; YOUNGBLOOD, W. W. Neurotoxic amino acids and structurally related analogs. **Pharmacol. Rev.**, v. 24, p.301-318, 1978.

KÖNNER, A. C.; BRÜNING, J. C. Toll-like receptors: linking inflammation to metabolism. **Trends Endocrin. Met.**, v. 22, p. 16-23, 2011.

KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 404, p. 635-643, 2000.

KOPS, G. J.; DANSEN, T. B.; POLDERMAN, P. E.; SAARLOOS, I.; WIRTZ, K. W.; COFFER, P. J.; HUANG, T. T.; BOS, J. L.; MEDEMA, R. H.; BURGERING, B. M. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress. **Nature**, v. 419, p. 316–321, 2002.

KROEMER, G. Mitochondrial control of cell death. **Nat. Med.**, v. 6, p. 513-519, 2000.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. **Robbins patologia básica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

LEW, E. A.; GARFINKEL, L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. **J. Chronic. Dis.**, v. 32, p. 563-576, 1979.

LI, Z.; BOWERMAN, S.; HEBER, D. Health ramifications of the obesity epidemic. **Surg. Clin. North America**, v. 85, n. 4, p. 681-701, 2005.

LIPPMAN, M. E.; BOLAN, G. Estrogen-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. **Nature**, v. 256, p. 592-593, 1975.

LIZCANO, J. M.; GORANSSON, O.; TOCH, R.; DEAK, M.; MORRICE, N. A.; BOUDEAU, J.; HAWLEY, S. A.; UDD, L.; MÄKELÄ, T. P.; HARDIE, D. G.; ALESSI, D. R. LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK subfamily, including MARK/PAR-1. **EMBO. J.**, v. 23, p. 833-843, 2004.

LOBATO, N. S.; FILGUEIRA, F. P.; AKAMINE, E. H.; DAVEL, A. P. C.; ROSSONI, L. V.; TOSTES, R. C.; CARVALHO, M. H. C.; FORTES, Z. B. Obesity Induced by Neonatal Treatment with Monosodium Glutamate Impairs Microvascular Reactivity in Adult Rats: Role of NO and Prostanoids. **Nutr. Metab. Cardiovas.**, v. 21, n. 10, p. 808-816, 2011.

LONERGAN, P. E.; TINDALL, D. J. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. **J. Carcinog.**, v. 10, p. 20, 2011.

MACAULAY, V. M. Insulin-like growth factors and cancer. **Br. J. Cancer**, v. 65, n. 3, p. 311-320, 1992.

MACHO, L.; FICKOVÁ, D.; JEZOVÁ, S.; ZÓRAD. S. Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. **Physiol. Res.**, v. 49, p. 79-85, 2000.

MAITER, D.; UNDERWOOD, L. E.; MARTIN, J. B.; KOENIG, J. I. Neonatal treatment with monosodium glutamate: effects of prolonged growth hormone (GH)-releasing hormone deficiency on pulsatile GH secretion and growth in female rats. **Endocrinology**, v. 128, n. 2, p. 1100-1106, 1991.

MANCINI, M. C. Obesidade e doenças associadas. In: MANCINI, M. C.; GELONEZE, B.; SALLES, J. E. N.; LIMA, J. G.; CARRA, M. K. **Tratado de obesidade**. Itapevi: AC Farmacêutica, 2010. p. 253--264.

MARIA, D. A.; SOUZA, J. G.; MORAIS, K. L. P.; BERRA, C. M.; ZAMPOLLI, H. C.; DEMASI, M.; SIMONS, S. M.; SAITO, R. F.; CHAMMAS, R.; CHUDZINSK-TAVASSI, A. M. A novel proteasome inhibitor acting in mitochondrial dysfunction, ER stress and ROS production. **Invest. New Drugs**, 2012. In press.

MATTHEWS, D. E.; FAREWELL, V. Kaplan-Meier or "actual" survival curves. In: \_\_\_\_\_ **Using and understanding medical statistics**. Basel: Karger, 1988. p. 67-87.

MCKEOWN-EYSSSEN, G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 3, p. 687-695, 1994.

MEHTA, P. K.; GRIENGLING, K. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. **Am. J. Physiol. Cell Physiol.**, v. 292, n. 1, p. C82-97, 2007.

MISHRA, L.; BASS, B.; OOI, B. S.; SIDAWY, A.; KORMAN, L. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor, IGF-1, IGF binding protein-2 in human colorectal cancers. **Growth Horm. IGF Res.**, v. 8, p. 473-479, 1998.

MOITRA. J.; MASON, M. M.; OLIVE, M.; KRYLOV, D.; GAVRILOVA, O.; MARCUS-SAMUELS, B.; FEIGENBAUM, L.; LEE, E.; AOYAMA, T.; ECKHAUS, M.; REITMAN, M.L.; VINSON, C. Life without white fat: a transgenic mouse. **Genes Dev.**, v. 12, p. 3168-3181, 1998.

MONTEIRO, J. C. Obesidade: diagnóstico, métodos e fundamentos. In: HALPERN, A. (Ed.). **Obesidade**. São Paulo: Lemos, 1998. p. 36-40.

MONTEIRO, R.; AZEVEDO, I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. **Mediat. Inflamm.**, v. pii, 289645, 2010.

MORAES, J. C.; COOPE, A.; MORARI, J.; CINTRA, D. E.; ROMAN, E. A.; PAULI, J. R.; ROMANATTO, T.; CARVALHEIRA, J. B.; OLIVEIRA, A. L. R.; SAAD, M. J.;

VELLOSO, L. A. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons. **Plos One**, v. 4, e5045, 2009.

MORIOKA, T.; BABA, T.; BLACK, K. L.; STREIT, W. J. Inflammatory cell infiltrates vary in experimental primary and metastatic brain tumors. **Neurosurgery**, v. 30, p. 891-896, 1992.

MUNIYAPPA, R.; MONTAGNANI, M.; KOH, K. K.; QUON, M. J. Cardiovascular Actions of Insulin. **Endocrinol. Rev.**, v. 28, n. 5, p. 463-491, 2007.

NEMEROFF, C. B.; GRANT, L. D.; BISSETTE, G.; ERVIN, G. N.; HARRELL, L. E.; PRANGE, A. J. Growth, endocrinological and behavioral deficits after monosodium L-glutamate in the neonatal rat: possible involvement of arcuate dopamine neuron damage. **Psychoneuroendocrino.**, v. 2, n. 2, p. 179-196, 1977.

NOCK, N. L. Obesity and gastrointestinal cancers: epidemiology. In: MARKOWITZ, S. D.; BERGER, N. A. (Ed.). **Energy balance and gastrointestinal cancer**. Cleveland: Springer, 2012. p. 1-22.

NUNEZ, N. P.; OH, W. J.; ROZENBERG, J.; PERELLA, C.; ANVER, M.; BARRET, J. C.; PERKINS, S. N.; BERRIGAN, D.; MOITRA, J.; VARTICOVSKI, L.; HURSTING, S. D.; VINSON, C. Accelerated tumor formation in a fatless mouse with type 2 diabetes and inflammation. **Cancer Res.**, v. 66, p. 5469-5476, 2006.

OLNEY, J. W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science**, v. 164, p. 719-721, 1969.

OLTVAI, Z. N.; MILLIMAN, C. L.; KORSMEYER, S. J. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, bax that accelerates programmed cell death. **Cell**, v. 74, p. 609-619, 1993.

ONUCHI, A. C.; MACHADO, C. M.; SAITO, R. F.; RIOS, F. J.; JANCAR, S.; CHAMMAS, R. Expression of PAFR as part of a prosurvival response to chemotherapy: a novel target for combination therapy in melanoma. **Mediators Inflamm.**, 2012. In press.

OSBORNE, C. K.; LIPPMAN, M. E. Insulin-Responsive Human Breast Cancer in Long-term Tissue Culture. **Proc. Am. Assoc. Cancer Res.**, v. 17, p. 209, 1976.

OSÓRIO-COSTA, F.; ROCHA, G. Z.; DIAS, M. M.; CARVALHEIRA, J. B. C. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 53, p. 213-226, 2009.

OWEN, M. R.; DORAN, E.; HALESTRAP, A. P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. **Biochem. J.**, v. 348, p. 607-614, 2000.

PAIK, J. H.; KOLLIPARA, R.; CHU, G.; JI, H.; XIAO, Y.; DING, Z.; MIAO, L.; TOTHOVA, Z.; HORNER, J. W.; CARRASCO, D. R.; JIANG, S.; GILLILAND, D. G.; CHIN, L.; WONG, W. H.; CASTRILLON, D. H.; DEPINHO, R. A. FoxOs are lineage-

restricted redundant tumor suppressors and regulate endothelial cell homeostasis. **Cell**, v. 128, p. 309-323, 2007.

PAVLAKI, M.; GIANNOPOULOU, E.; NIARAKIS, A.; RAVAZOULA, P.; ALETRAS, A. J. Walker 256 cancer cells secrete tissue inhibitor of metalloproteinase-free metalloproteinase-9. **Mol. Cell Biochem.**, v. 328, p.189–199, 2009.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCH JR, A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 47, p. 111-127, 2003.

PICK, E.; KEISARI, Y. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. **J. Immunol. Methods.**, v. 38, p. 161-170, 1980.

POLLAK, M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. **Nat. Cancer Rev.**, v. 8, p. 915-928, 2008.

POWERS, K.; REHRIG, S.; JONES, D. Financial impact of obesity and bariatric surgery. **Med. Clin. North America.**, v. 91, n. 3, p. 321-338, 2007.

QATANANI, M.; LAZAR, M. A. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. **Genes Dev.**, v. 21, n. 12, p. 1443-1455, 2007.

RAISOVA, M.; HOSSINI, A. M.; EBERLE, J.; RIEBELING, C.; WIEDER, T.; STURM, I.; DANIEL, P. T.; ORFANOS, C. E.; GEILEN, C. C. The Bax/Bcl-2 ratio determines the susceptibility of human melanoma cells to CD95/Fas-mediated apoptosis. **J. Invest. Dermatol.**, v. 117, p. 333-340, 2001.

RAJALA, M. W.; SCHERER, P. E. Minireview: the adipocyte — at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. **Endocrinology**, v. 144, p. 3765–3773, 2003.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, p. 1595–1607, 1988.

REDDING, T. W.; SCHALLY, A. V.; ARIMURA, A.; WAKABAYASHI, I. Effect of monosodium glutamate on some endocrine functions. **Neuroendocrinology**, v. 8, p. 245-255, 1971.

REED, J. C. Double identity for protein of Bcl-2 family. **Nature**, v. 387, p. 773-778, 1997.

REITMAN, M. L.; SCHADT, E. E. Pharmacogenetics of metformin response: a step in the path toward personalized medicine. **J. Clin. Invest.**, v. 117, p. 1226-1229, 2007.

REMKE, H.; WILSDORF, A.; MULLER, F. Development of hypothalamic obesity in growing rats. **Exp. Pathol.**, v. 33, p. 223-232, 1988.

RODRIGUEZ-SIERRA, J. F.; SRIDARAN, R.; BLAKE, C. A. Monosodium glutamate disruption of behavioral and endocrine function in the female rat. **Neuroendocrinology**, v. 31, n. 3, p. 228-235, 1980.

ROPELLE, E. R.; PAULI, J. R.; ZECCHIN, K. G.; UENO, M.; SOUZA, C. T.; MORARI, J.; FARIA, M. C.; VELLOSO, L.; SAAD, M. J. A.; CARVALHEIRA, J. B. C. A central role for neuronal adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase in cancer-induced anorexia. **Endocrinology**, v. 148, p. 5220-5229, 2007.

SAHRA, I. B.; LAURENT, K.; GIULIANO, S.; LARBRET, F.; PONZIO, G.; GOUNON, P.; LE MARCHAND-BRUSTEL, Y.; GIORGETTI-PERALDI, S.; CORMONT, M.; BERTOLOTTO, C.; DECKERT, M.; AUBERGER, P.; TANTI, J. F.; BOST, F. Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells. **Cancer Res.**, v. 70, n. 6, p. 2465-2475, 2010.

SAHRA, I. B.; LAURENT, K.; LOUBAT, A.; GIORGETTI-PERALDI, S.; COLOSETTI, P.; AUBERGER, P.; TANTI, J. F.; LE MARCHAND-BRUSTEL, Y.; BOST, F. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect *in vitro* and *in vivo* through a decrease of cyclin D1 level. **Oncogene**, v. 27, p. 3576-3586, 2008.

SALANI, B.; MAFFIOLI, S.; HAMOUDANE, M.; PARODI, A.; RAVERA, S.; PASSALACQUA, M.; ALAMA, A.; NHIRI, M.; CORDERA, R.; MAGGI, D. Caveolin-1 is essential for metformin inhibitory effect on IGF1 action in non-small-cell lung cancer cells. **FASEB J.**, v. 26, n. 2, p. 788-798, 2012.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, p. 799-806, 2001.

SANTOMAURO JÚN., A. C.; UGOLINI, M. R.; SANTOMAURO, A. T.; SOUTO, R. P. Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, p. 120-125, 2008.

SAXENA, N. K.; VERTINO, P. M.; ANANIA, F. A.; SHARMA, D. Leptin-induced growth stimulation of breast cancer cells involves recruitment of histone acetyltransferases and mediator complex to cyclin d1 promoter via activation of stat3. **J. Biol. Chem.**, v. 282, p. 13316-13325, 2007.

SCHERER, P. E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. **Diabetes**, v. 55, n. 6, p. 1537-1545, 2006.

SCHNEIDER, M. B.; MATSUZAKI, H.; HAORAH, J.; ULRICH, A.; STANDOP, J.; DING, X.; ADRIAN, T. E.; POUR, P. M. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. **Gastroenterology**, v. 120, p. 1263-1270, 2001.

SEELANDER, M. C.; AMBRICO, C.; RODRIGUES, M. C. P. S.; BOECKH-HAEBISCH, E.; CURI, R. Hormonal alterations in Walker 256 tumor-bearing rats: possible role of calcium for the maintenance of cachexia. **Cancer Res. Ther. Control**, v.5, p. 29-33, 1996.

SEOANE, J.; LE, H. V.; SHEN, L.; ANDERSON, S. A.; MASSAGUÉ, J. Integration of Smad and forkhead pathways in the control of neuroepithelial and glioblastoma cell proliferation. **Cell**, v. 117, p. 211-223, 2004.

SEUFERT, J.; LUBBEN, G.; DIETRICH, K.; BATES, P. C. A comparison of the effects of thiazolidinediones and metformin on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. **Clin. Ther.**, v. 26, n. 6, p. 805-818, 2004.

SHAFIE, S.; BROOKS, S. C. Effect of Prolactin on Growth and the Estrogen Receptor Level of Human Breast Cancer Cells (MCF-7). **Cancer Res.**, v. 37, p. 792-799, 1977.

SHARMA, D.; SAXENA, N. K.; VERTINO, P. M.; ANANIA, F. A. Leptin promotes the proliferation response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signaltransduction pathways. **Endocr. Relat. Cancer**, v. 13, p. 629-640, 2006.

SHARP, L. Z.; SHINODA, K.; OHNO, H.; SCHEEL, D. W.; TOMODA, E.; RUIZ, L.; HU, H.; WANG, L.; PAVLOVA, Z.; GILSANZ, V.; KAJIMURA, S. Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells. **Plos One**, v. 7, n. 11, p. e49452, 2012.

SHAW, R. J.; LAMIA, K. A.; VASQUEZ, D.; KOO, S. H.; BARDEESY, N.; DEPINHO, R. A.; MONTMINY, M.; CANTLEY, L. C. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. **Science**, v. 310, p. 1642–1646, 2005.

SCHENK, S.; SABERI, M.; OLEFSKY, J. M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. **J. Clin. Invest.**, v. 118, p. 2992-3002, 2008.

SHILS, M.; OLSON, J.; SHIKE, M.; ROSS, A. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. 9. ed. São Paulo: Manole, 2003. 3132 p.

SHU, Y.; SHEARDOWN, S. A.; BROWN, C.; OWEN, R. P.; ZHANG, S.; CASTRO, R. A.; IANCULESCU, A. G.; YUE, L.; LO, J. C.; BURCHARD, E. G.; BRETT, C. M.; GIACOMINI, K. M. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. **J. Clin. Invest.**, v. 117, p. 1422–1431, 2007.

SILVA, M. P. N. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Rev. Bras. Cancerologia**, v. 52, p. 59-77, 2006.

SIMONY, J.; ROSSI, J. F.; SHISHEHIAN, B.; URSULE, E.; RADAL, M.; PUJOL, H. Characterization of proliferative cells in malignant melanomas and their inflammatory infiltrates. **Cancer Detect Prev.**, v. 15, p. 183-187, 1991.

SOMASUNDAR, P.; MCFADDEN, D. W.; HILEMAN, S. M.; VONA-DAVIS, L. Leptin is a growth factor in câncer. **J. Surg. Res.**, v. 116, p. 337-349, 2004.

SOULE, H. D.; VAZQUEZ, J.; LONG, A.; ALBERT, S.; BRENNAN, M. A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 51, p. 1409-1416, 1973.

SUGARMAN, B. J.; AGGARWAL, B. B.; HASS, P. E.; FIGARI, I. S.; PALLADINO, M. A. Jr.; SHEPARD, H. M. Recombinant human tumor necrosis factor-alpha: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. **Science**, v. 230, p. 943-945, 1985.

TCHERNOF, A.; DESPRES, J. P. Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. **Horm. Metab. Res.**, v. 32, p. 526-536, 2000.

TERAS, L. R.; PATEL, A. V. The Epidemiology of obesity and hematologic malignancies. In: MITTELMAN, S. D.; BERGER, N. A. (Ed.). **Energy balance and hematologic malignancies**. New York: Springer, 2012. p. 1-30.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 6, p. 772-783, 2006.

TIROSH, A.; SHAI, I.; AFEK, A.; DUBNOV-RAZ, G.; AYALON, N.; GORDON, B.; DERAZZNE, E.; TZUR, D.; SHAMIS, A.; VINKER, S.; RUDICH, A. Adolescent BMI Trajectory and Risk of Diabetes versus Coronary Disease. **N. Eng. J. Med.**, v. 364, n. 14, p. 1315-1325, 2011.

TISDALE, M. J. DSC, câncer anorexia and caquexia. **Nutrition**, v. 17, p. 438-442, 2001.

TROTMAN, L. C.; ALIMONTI, A.; SCAGLIONI, P. P.; KOUTCHER, J. A.; CORDON-CARDO, C.; PANDOLFI, P. P. Identification of a tumour suppressor network opposing nuclear Akt function. **Nature**, v. 441, p. 523-527, 2006.

VEJA, G. L. Cardiovascular outcomes for obesity and metabolic syndrome. **Obes. Res**, v. 10, n. 1, p. S27-S32, 2002.

WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocr. Rev**, v. 21, p. 697-738, 2000.

WANG, Y.; JACOBS, E. J.; PATEL, A. V.; RODRÍGUEZ, C.; MCCULLOUGH, M. L.; THUN, M. J.; CALLE, E. E. A prospective study of waist circumference and body mass index in relation to colorectal cancer incidence. **Cancer Cause. Control**, v. 19, n. 7, p. 783-792, 2008.

WANG, D. S.; JONKER, J. W.; KATO, Y.; KUSUHARA, H.; SCHINKEL, A. H.; SUGIYAMA, Y. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 302, p. 510-515, 2002.

WARBURG, O. On the origin of cancer cells. **Science**, v. 123, p. 309-314, 1956.

WEISS, U. Inflammation. **Nature**, v. 420, p. 845, 2002.



WILCOX, G. Insulin and insulin resistance. **Clin. Biochem. Rev.**, v. 26, p. 19-27, 2005.

WU, J.; COHEN, P.; SPIEGELMAN, B. M. Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown? **Genes Dev.**, v. 27, n. 3, p. 234-250, 2013.

YOUNES, R. N.; NOGUCHI, Y. Pathophysiology of cancer cachexia. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo**, v. 55, p. 181-193, 2000.

ZAKIKHANI, M.; DOWLING, R. J. O.; SONENBERG, N.; POLLAK, M. N. The effects of adiponectin and metformin on prostate and colon neoplasia involve activation of AMP-activated protein kinase. **Cancer Prev. Res.**, v. 1, n. 5, p. 369-375, 2008.

ZAKIKHANI, M.; DOWLING, R.; FANTUS, G.; SONENBERG, N.; POLLAK, M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. **Cancer Res.**, v. 66, n. 21, p. 10269-10273, 2006.

ZAMZAMI, N.; KROEMER, G. The mitochondrion in apoptosis: how Pandora's box opens. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 2, p. 67-71, 2001.

ZHANG, X.; TANG, N.; HADDEN, T. J.; RISHI, A. K. Akt, FoxO and regulation of apoptosis. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1813, n. 11, p. 1978-1986, 2011.

ZHANG, L.; DRESSER, M. J.; GRAY, A. T.; YOST, S. C.; TERASHITA, S.; GIACOMINI, K. M. Cloning and functional expression of a human liver organic cation transporter. **Mol. Pharmacol.**, v. 51, p. 913-921, 1997.

ZHOU, G.; MYERS, R.; LI, Y.; CHEN, Y.; SHEN, X.; FENYK-MELODY, J.; WU, M.; VENTRE, J.; DOEBBER, T.; FUJII, N.; MUSI, N.; HIRSHMAN, M. F.; GOODYEAR, L. J.; MOLLER, D. E. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **J. Clin. Invest.**, v. 108, p. 1167-1174, 2001.

ZHUANG, Y.; MISKIMINS, W. K. Metformin induces both caspase-dependent and poly(ADP-ribose) polymerase-dependent cell death in breast cancer cells. **Mol. Cancer Res.**, v. 9, p. 603-615, 2011.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G.; SHAW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature**, v. 414, p. 782-787, 2001.