



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**DINAMICA HORMONALĂ ÎN PATOLOGII
ENDOCRINE ȘI MALIGNE**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC

Prof. Univ. Dr. Dumitru D.BRĂNIȘTEANU

DOCTORAND

Alexandru – Florin FLORESCU



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI



Fondul Social European
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale
2007-2013



MINISTERUL
EDUCAȚIEI
NAȚIONALE
OIPOSDRU



Investește în oameni!

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin POSDRU 2007-2013, AP 1 „Educația și formarea în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”, DMI 1.5 „Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării”

CERO – PROFIL DE CARIERĂ: CERCETĂTOR ROMÂN, SMIS 135760

2020

CUPRINS

CUPRINS	i
ABREVIERI	iv
MULȚUMIRI	vii
STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII	
INTRODUCERE	1
CAPITOLUL 1. LEPTINA	3
1.1. Considerații generale	3
1.2. Elemente de fiziologie	3
1.2.1. Structura leptinei.....	3
1.2.2. Ritmicitatea secreției leptinei	4
1.2.3. Legarea leptinei de proteinele plasmatice	5
1.2.4. Clearance-ul leptinei	5
1.2.5. Factori reglatori ai secreției de leptină	5
1.3. Receptorii pentru leptină.....	6
1.3.1. Izoformele receptorului pentru leptină.....	7
1.3.2. Structura domeniului extracelular al receptorului leptinei	7
1.4. Căile de semnalizare ale leptinei	8
1.4.1. Calea JAK/STAT.....	8
1.4.2. Cascada Protein-Kinazelor Mitogen-Activate (Calea SHP2/ERK)	9
1.4.3. Semnalizarea la nivelul receptorului insulenic.....	10
1.4.4. Alte căi de semnalizare	11
1.5. Țintele neuronale ale leptinei	12
1.6. Rolurile fiziologice ale leptinei	13
1.6.1. Reglarea ingestiei de alimente și a greutateii corporale.....	13
1.6.2. Rolul leptinei în reglarea funcției neuroendocrine.....	14
1.6.3. Rolul leptinei în reglarea metabolismului	14
CAPITOLUL 2. ADIPONECTINA	16
2.1. Considerații generale	16
2.2. Elemente de fiziologie	16
2.2.1. Structura adiponectinei.....	16
2.2.2. Sinteza de adiponectină.....	18
2.2.3. Eliberarea de adiponectină în circulație și metabolismul acesteia	19
2.2.4. Factori reglatori ai secreției de adiponectină.....	19
2.3. Receptorii pentru adiponectină.....	20

2.3.1.	Receptorii AdipoR1 și AdipoR2.....	20
2.3.2.	T-cadherina.....	21
2.4.	Căile de semnalizare ale adiponectinei	22
2.4.1.	Calea AMPK	22
2.4.2.	Calea PPAR.....	22
2.4.3.	Alte căi de semnalizare ale adiponectinei	23
2.5.	Rolurile fiziologice ale adiponectinei	24
2.5.1.	Acțiunea adiponectinei la nivelul sistemului nervos central	24
2.5.2.	Rolul adiponectinei în modularea sistemului imun.....	25
2.5.3.	Efectul metabolic al adiponectinei la nivelul mușchiului scheletic	25
2.5.4.	Efectul metabolic al adiponectinei la nivelul ficatului.....	26
2.5.5.	Efectul metabolic al adiponectinei la nivelul țesutului adipos	26
2.5.6.	Efectul adiponectinei la nivel cardiovascular și în endoteliul vascular.....	27
2.6.	Implicațiile adiponectinei în patologii legate de obezitate.....	28
CAPITOLUL 3. IMPLICAȚIILE LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI ÎN CANCERUL RECTAL.....		29
3.1.	Relatia obezitate-neoplazii.....	29
3.1.1.	Țesutul adipos ca organ inflamator.....	30
3.1.2.	Rolul stresului oxidativ în declanșarea procesului inflamator în obezitate	32
3.1.3.	Inflamația țesutului adipos – micromediu al genezei tumorale.....	32
3.2.	Cancerul colorectal.....	34
3.2.1	Date epidemiologice	34
3.2.2.	Patogeneza cancerului colorectal și relația cu obezitatea	36
3.3.	Implicațiile leptinei în cancerul colorectal.....	36
3.3.1.	Leptina și cancerul colorectal – studii experimentale.....	37
3.3.2.	Leptina și cancerul colorectal – studii umane	38
3.4.	Implicațiile adiponectinei în cancerul colorectal	40
3.4.1.	Adiponectina și cancerul colorectal – studii experimentale.....	40
3.4.2.	Adiponectina și cancerul colorectal – studii umane	41
CAPITOLUL 4. FACTORUL FGF23 ȘI IMPLICAȚII ÎN HIPERPARATIROIDISM.....		43
4.1.	Hiperparatiroidismul	43
4.2.	Date generale privind FGF23.....	44
4.3.	Implicații ale FGF23 în hiperparatiroidism	46
CONTRIBUTII PERSONALE		
CAPITOLUL 5. STUDIU PRIVIND ROLUL LEPTINEI ÎN CANCERUL RECTAL.....		50
5.1.	Obiective și motivația studiului	50

5.2. Material și metodă.....	50
5.3. Rezultate.....	53
5.4. Discuții.....	72
5.5. Concluzii.....	78
CAPITOLUL 6. STUDIU PRIVIND ROLUL ADIPONECTINEI IN CANCERUL RECTAL...	79
6.1. Obiective și motivația studiului	79
6.2. Material și metodă.....	79
6.3. Rezultate.....	81
6.4. Discuții	101
6.5. Concluzii.....	108
CAPITOLUL 7. STUDIU PRIVIND ROLUL FGF23 IN HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR.....	109
7.1. Obiective și motivația studiului	109
7.2. Material și metodă.....	109
7.3. Rezultate.....	112
7.4. Discuții	127
7.5. Concluzii.....	132
CAPITOLUL 8. DINAMICA LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI LA PACIENȚII CU CANCER RECTAL.....	133
8.1. Obiective și motivația studiului.	133
8.2. Material și metodă.....	133
8.3. Rezultate.....	134
8.4. Discuții	146
8.5. Concluzii.....	150
CAPITOLUL 9. CONCLUZII GENERALE.....	152
CAPITOLUL 10. ELEMENTE DE ORIGINALITATE ȘI PERSPECTIVE DESCHISE DE CERCETAREA DOCTORALĂ.....	154
BIBLIOGRAFIE.....	156
ANEXA I. AVIZUL COMISIEI DE ETICĂ	
ANEXA II. CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT ÎN CERCETARE	
ANEXA III. FIȘĂ EVALUARE PACIENT	

Cuvinte cheie: leptină, adiponectină, FGF23, cancer colorectal

Teza de doctorat conține:

- parte teoretică organizată în 4 capitole (49 pagini);
- cercetări personale organizate în 4 capitole (99 pagini);
- 132 tabele și 57 figuri (parte personală);
- referințe bibliografice (320 titluri).

Notă: acest rezumat conține referințe bibliografice, tabele și imagini, respectând numerotarea și conținutul tezei de doctorat.

INTRODUCERE

Secreția hormonală variază în condiții de boală fie în contextul unui mecanism adaptativ, fie ca o consecință a afectării homeostaziei. Evaluarea profilului hormonal poate fi așadar utilizată în evoluția și prognosticul unor afecțiuni.

Cancerul colorectal este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer, cu peste 700.000 decese anual (Hafner et al.2016). Riscul de apariție, de evoluție și prognosticul tratamentului cancerului colorectal au fost corelate atât cu unii markeri adipokinici, considerați a avea rol protector (adiponectina, leptina) cât și cu unii agenți cu rol nefavorabil, cu efecte angiogenetice și de stimulare a proliferării celulelor canceroase (visfatina, resistina) (Slomian et al.2014). Incidența cancerului colorectal are o tendință de creștere în estul Europei, în unele părți din Asia și America de Sud. Frecvența crescută a cancerului colorectal în țările dezvoltate indică inclusiv implicarea factorilor de mediu în etiologia acestei patologii.

Leptina este un hormon secretat la nivelul adipocitului, cu rol esențial în reglarea aportului alimentar și al homeostaziei energetice, dar și cu funcții imunomodulatoare și de reglare metabolică și neuroendocrină. Rolul principal al leptinei este modularea homeostaziei energetice, a metabolismului și a funcțiilor neuroendocrine, însă unele studii experimentale au arătat și efecte proliferative, respectiv anti-apoptotice (Kelesidis et al., 2010). Rolul leptinei în patogeneza cancerului colorectal nu este încă elucidat complet. Leptina a fost însă investigată cu privire la rolul său de posibil biomarker pentru diagnosticul și prognosticul unor tipuri de cancer, printre care și cancerul colorectal (Al-Maghrabi et al.2018). Studiile efectuate până în prezent relevă date contradictorii atât asupra nivelurilor serice de leptină cât și asupra rolului receptorului LepRb ca factor prognostic în cancerul colorectal. Expresia leptinei a fost asociată negativ și cu stadiul de invazie ganglionară la pacienții cu cancer colorectal (Koda et al., 2007).

Adiponectina este o adipokină serică secretată la nivelul adipocitului, dar și în hepatocite, cardiomiocite, mușchi scheletici, osteoblaste, placentă, hipofiză sau tract digestiv. Producția majoritară a adiponectinei are loc în adipocit, întrucât adiponectina secretată din alte țesuturi nu pare a afecta concentrația de adiponectină circulantă, fiind sugerat rolul său autocrin/paracrin la aceste niveluri (Min et al., 2012, Akingbemi, 2013, Sharma et al., 2016). Adiponectina, considerată hormon adipocitar stimulator al secreției de insulină, al oxidării acizilor grași și al consumului energetic, a fost corelată negativ cu adipozitatea viscerală și cu rezistența la insulină, sugerându-se o legătură între adiponectină, rezistența la insulină și cancerul colorectal (Hanley et al., 2007). Creșterea nivelurilor de insulină poate fi legată de inițierea cancerului colorectal, fără a fi implicată în progresia bolii (Jiang et al.2014). În acest context, în ultimii ani a crescut tot mai mult numărul studiilor care încearcă să explice rolul adiponectinei în dezvoltarea cancerului colorectal.

Factorii de creștere fibroblastici (FGF) joacă un rol important atât în creșterea și diferențierea celulară cât și în funcționarea celulelor la nivelul întregului organism. Factorul FGF 23 face parte din categoria FGF, fiind un reglator major al metabolismului fosforului (Juppner et al. 2011). Secreția FGF23 este crescută în condiții de hiperfosfatemie sau de creștere a nivelului de vitamină D (Liu et al. 2006). FGF23 interferează cu ceilalți reglatori fosfocalcici (PTH și vitamina D) . Rarele afecțiuni însoțite de un exces sau deficit de FGF23 pot duce la severe afectări fosfocalcice, metabolice și osoase. Variațiile FGF23 au fost studiate în contextul insuficienței renale cronice (IRC), dar rolul său în hiperparatiroidismul primar este insuficient definit .

CAPITOLUL 5. STUDIU PRIVIND ROLUL LEPTINEI ÎN CANCERUL RECTAL

5.1. Obiective și motivația studiului

Cancerul colorectal (CCR) este a treia neoplazie ca frecvență în lume, cu o incidență de până la zece ori mai crescută în țările dezvoltate. Incidența CCR are o tendință de creștere în vestul și estul Europei, incluzând România (Trifan et al.2006). Implicarea factorilor de mediu, a factorilor dietetici și a modificării stilului de viață în etiologia cancerului colo-rectal este demonstrată de studii efectuate pe populații emigrante din regiuni cu incidență redusă a CCR (Flood et al., 2000) și de evoluția incidenței în țările asiatice cu o dezvoltare rapidă în ultimele decenii (Sung et al., 2005). Leptina este unul dintre markerii propuși a fi implicați în detectarea și monitorizarea evoluției cancerului rectal (Koda et al., 2007a, Koda et al., 2007b, Paik et al., 2009, Kelesidis et al., 2010).

Scopul studiului este evaluarea modificărilor nivelurilor de leptină postoperator în raport cu factori individuali și cu abordări terapeutice diferite la pacienții cu cancer rectal.

5.2. Material și metodă.

Studiul a fost efectuat pe un număr de 61 pacienți diagnosticați cu cancer rectal în cadrul Institutului Regional de Oncologie Iași, ce au fost tratați prin intervenție chirurgicală asociată sau nu cu chimioterapie și/sau radioterapie. Studiul a fost efectuat în perioada august 2017-august 2018. A fost obținut consimțământul informat de la pacienții incluși. Probele de sânge de la subiecții incluși în studiu au fost recoltate în cursul dimineții. Măsurarea nivelurilor de leptină a fost realizată prin utilizarea kitului Human Adiponectin assay (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Nivelurile de leptină au fost măsurate și comparate în raport cu o serie de parametri individuali, cu rol în evoluția cancerului rectal.

Distribuția subiecților în raport cu genul: 38 bărbați și 23 femei. Distribuția subiecților în raport cu vârsta: 42 pacienți cu vârste cuprinse între 50-69 ani și 19 pacienți cu vârste cuprinse între 70-89 ani. Distribuția pacienților în raport cu localizarea cancerului rectal: 17 pacienți cu cancer rectal localizat în treimea superioară, 15 pacienți cu cancer rectal localizat în treimea mijlocie, respectiv 29 pacienți cu cancer rectal localizat în treimea inferioară. Distribuția subiecților în raport cu chimioterapia (absența chimioterapiei vs. chimioterapie pe 1-3 luni vs. chimioterapie pe 3-6 luni): 33 pacienți care nu au fost incluși în chimioterapie, 18 pacienți care au fost incluși în chimioterapie 1-3 luni, respectiv 10 pacienți care au fost incluși în chimioterapie 3-6 luni. Distribuția subiecților în raport cu radioterapia (absența radioterapiei vs. radioterapie pe 1-3 luni vs. radioterapie pe 3-6 luni): 20 pacienți care nu au fost incluși în radioterapie, 31 pacienți care au fost incluși în radioterapie 1-3 luni, respectiv 10 pacienți care au fost incluși în radioterapie 3-6 luni. Distribuția lotului de pacienți în raport cu greutatea corporală (absența scăderii ponderale vs. scădere ponderală 0-9 kg vs. scădere ponderală 10-20 kg): 33 pacienți care nu au prezentat scădere ponderală, 20 pacienți care au prezentat scădere ponderală 0-9 kg, respectiv 8 pacienți care au prezentat scădere ponderală 10-20 kg.

Am evaluat influența unor parametri asupra modificării valorilor markerului LEPTINA la pacienții afectați de cancer rectal. Din distribuțiile de frecvențe și din testele de normalitate a reieșit necesitatea utilizării de teste non-parametrice. Am utilizat testul Mann-Whitney pentru testarea diferenței dintre grupuri independente pentru care variabila dependentă este exprimată în valori ordinale (de rang) sau atunci când, chiar dacă este de tip cantitativ, nu suportă un test parametric. Analiza statistică a fost realizată, într-o primă etapă, la nivelul întregului lot, prin compararea modificărilor de concentrație ale markerului LEPTINĂ între diverse intervale de timp: preoperator- 24 ore postoperator, preoperator- 72 ore postoperator, preoperator- 7 zile postoperator, 24 ore- 72 ore postoperator, 24 ore- 7 zile postoperator,

respectiv 72 ore- 7 zile postoperator. In a doua etapă, au fost analizate modificările markerului LEPTINĂ în raport cu următoarele variabile:

1. SEX: Masculin (M) vs. Feminin (F);
2. GRUPE VARSTA: 50-69 vs. 70-89;
3. LOCALIZARE CANCER: CR inferior (inf) vs. CR mijlociu (mijl) vs. CR superior (sup);
4. CHIMIOTERAPIE: Fără chimioterapie vs. 1-3 luni Chimioterapie vs. 3-6 luni Chimioterapie;
5. RADIOTERAPIE: Fără chimioterapie vs. 1-3 luni Radioterapie vs. 3-6 luni Radioterapie;
6. SCĂDERE PONDERALĂ: 0 (kg) vs. 1-9 (kg) vs. 10-20 (kg).

5.3. Rezultate

Elemente de statistică descriptivă sunt prezentate în tabelul 5.1 și figura 5.2. Valoarea medie a nivelurilor de leptină crește de la 5.221 ng/mL preoperator la 17.727 ng/mL la 24 ore, după care scade la 8.411 ng/mL la 72 ore, respectiv la 8.622 ng/mL la 7 zile.

Tabel 5.1. Statistica descriptivă (Leptina- preoperator, 24 ore, 72 ore, 7 zile)

Statistics

	LeptinaPreop	Leptina24h	Leptina72h	Leptina7zile
N Valid	61	61	61	61
Missing	183	183	183	183
Mean	5.221418	17.727793	8.411789	8.622749
Std. Error of Mean	.7860109	2.3018165	1.4848352	1.3873839
Median	3.136000	13.213300	4.460200	5.641100
Std. Deviation	6.1389417	17.9777618	11.5969340	10.8358147
Skewness	2.182	1.635	2.315	2.830
Std. Error of Skewness	.306	.306	.306	.306
Kurtosis	6.263	3.527	5.290	10.841
Std. Error of Kurtosis	.604	.604	.604	.604

În figurile 5.3-5.8. este prezentată evoluția nivelurilor de Leptină în raport cu parametrii investigați.

În figura 5.3.este prezentată comparativ evoluția nivelurilor de Leptină în lotul de pacienți cu cancer rectal funcție de gen (masculin vs. feminin).

În figura 5.4 este prezentată comparativ evoluția nivelurilor Leptinei în lotul de pacienți cu cancer rectal în raport cu grupa de vârstă (50-69 ani vs. 70-89 ani).

În figura 5.5. este prezentată comparativ evoluția nivelurilor Leptinei în lotul de pacienți cu cancer rectal în raport cu localizarea neoplaziei (treimea superioară vs. treimea medie vs. treimea inferioară).

În figura 5.6. este prezentată comparativ evoluția nivelurilor Leptinei la pacienții cu cancer rectal în raport cu managementul terapeutic prin chimioterapie.

În figura 5.7. este prezentată evoluția nivelurilor Leptinei la pacienții cu cancer rectal în raport cu managementul terapeutic prin radioterapie.

În figura 5.8. este prezentată comparativ evoluția nivelurilor Leptinei la pacienți cu cancer colorectal în raport cu gradul de scădere ponderală.

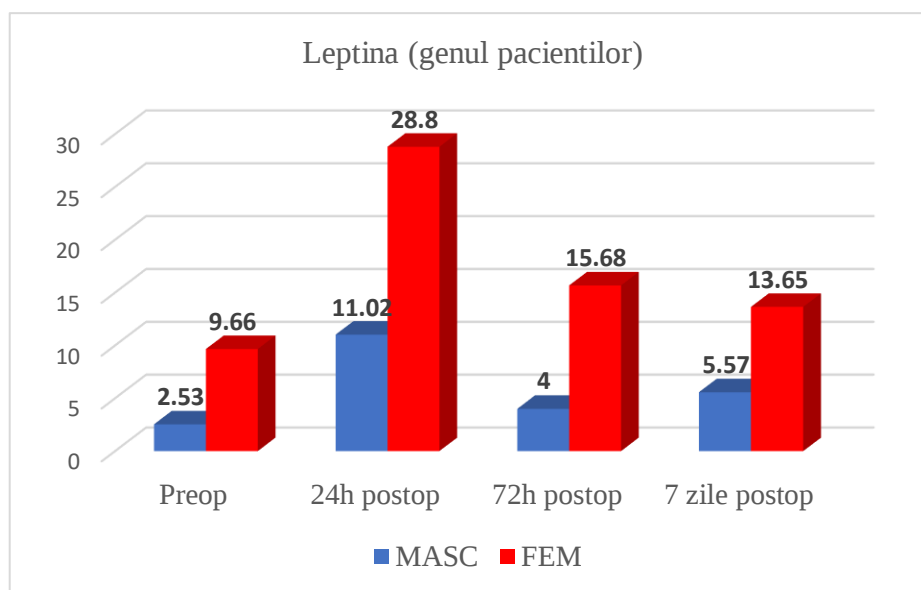


Figura 5.3. Niveluri Leptină (ng/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (sex masculin vs. feminin)

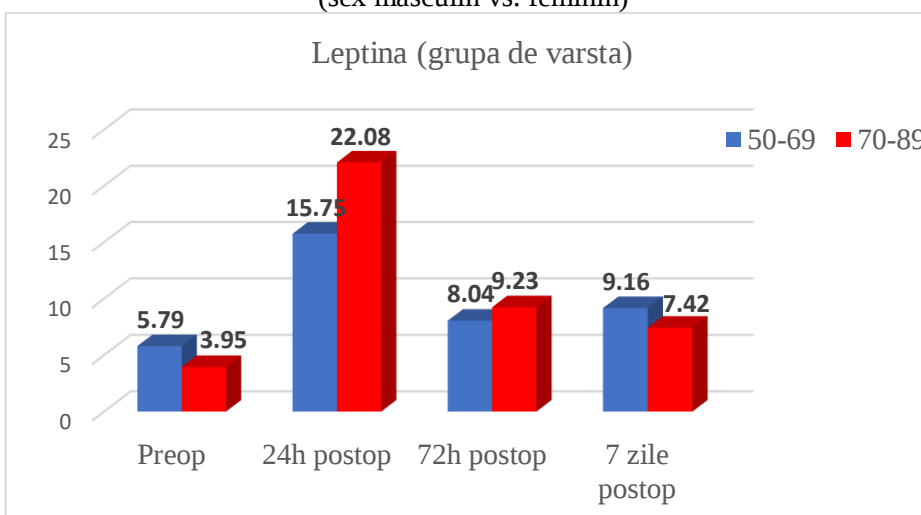


Figura 5.4. Niveluri Leptină (ng/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (grupe de vârstă 50-69 ani vs. 70-89 ani)

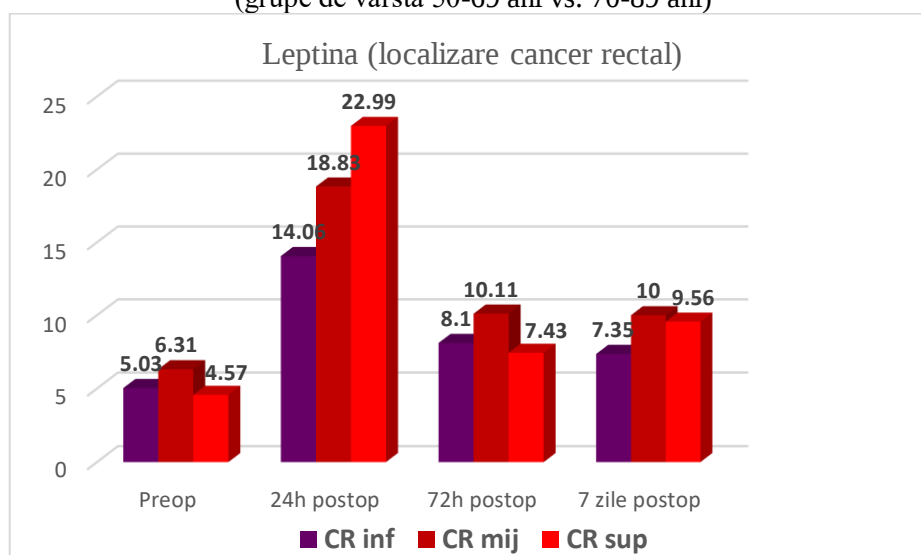


Figura 5.5. Niveluri Leptină (ng/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (localizare 1/3 sup vs. 1/3 med vs. 1/3 inf)

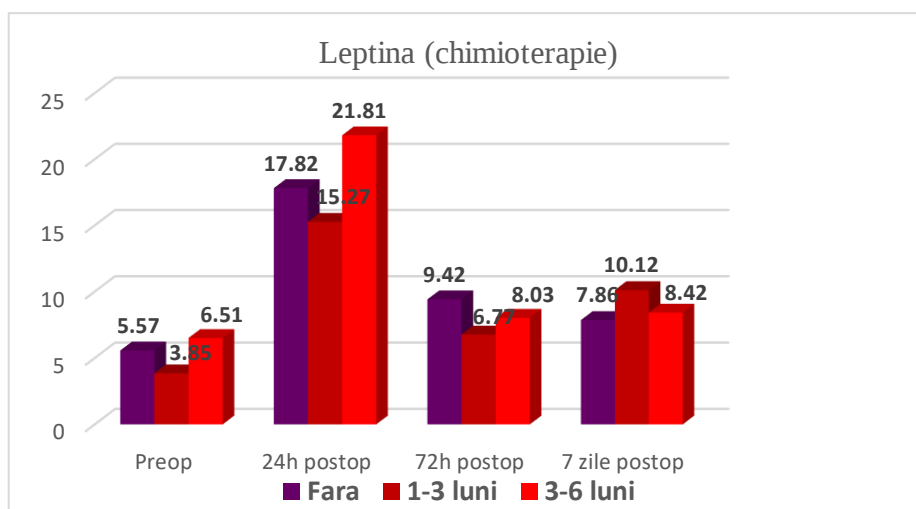


Figura 5.6. Niveluri Leptină (ng/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (chimioterapie: absentă vs. 1-3 luni vs. 3-6 luni)

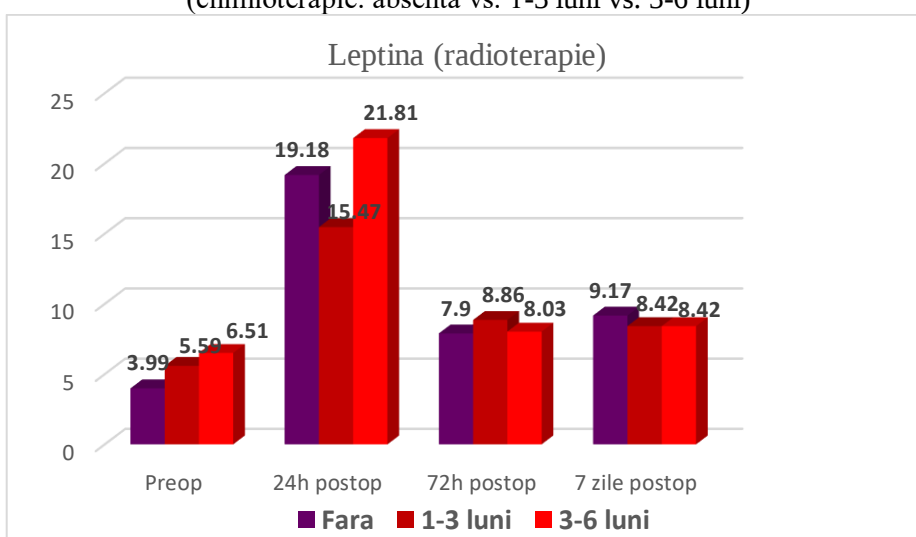


Figura 5.7. Niveluri Leptină (ng/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (radioterapie: absentă vs. 1-3 luni vs. 3-6 luni)

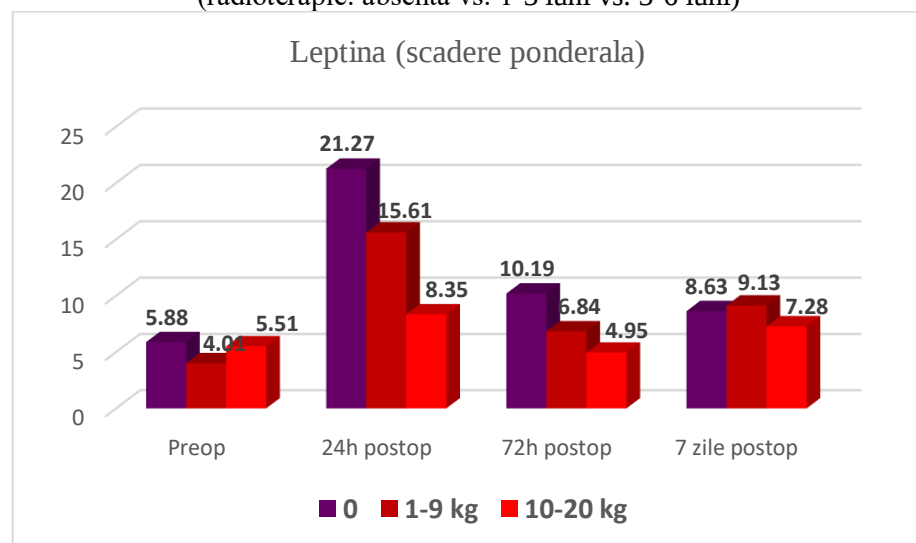


Figura 5.8. Niveluri Leptină (ng/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (scădere ponderală: absentă vs. 0-9 kg vs. 10-20 kg)

5.4. Discuții

Deși leptina este cunoscută ca modulator al homeostaziei energetice, al metabolismului și a funcțiilor neuroendocrine, au fost constatate efecte proliferative și anti-apoptotice implicând leptina în patogeniza cancerului (Kelesidis et al., 2010). De asemenea expresia leptinei a fost asociată negativ cu stadiul de invazie ganglionară la pacienții cu cancer rectal (Koda et al., 2007b, Paik et al., 2009).

În acest context, studiul nostru a demonstrat modificări semnificative ale leptinei la nivelul întregului lot în perioada postoperatorie comparativ cu perioada preoperatorie, în condițiile în care valoarea medie a nivelurilor de leptină crește de la 5.221 ng/mL preoperator la 17.727 ng/mL la 24 ore, după care scade la 8.411 ng/mL la 72 ore, respectiv la 8.622 ng/mL la 7 zile. Aceste date ar sugera un rol al leptinei ca predictor negativ al cancerului rectal.

Expresia receptorilor LepRb este mai puternică în stadiile incipiente ale cancerului colorectal, concentrații crescute ale receptorilor leptinei fiind asociate cu o diferențiere histopatologică mai bună și un prognostic mai bun pentru pacienții cu cancer colorectal (Uddin et al. 2009, Aloulou et al., 2008). Niveluri reduse de leptină sunt considerate markeri de prognostic prost, în mod similar cu gradul crescut de invazie tumorală, inclusiv la nivel ganglionar (Paik et al., 2009). Studii *in vitro* pe linii de celule canceroase au demonstrat rolul leptinei de stimulator al proliferării celulare carcinomatoase prin activarea unor căi ce mediază creșterea și supraviețuirea celulară (Chen et al., 2009). Acțiunea sinergică a leptinei și a VEGF accelerează angiogeneza și stimulează invazia tumorală și metastazarea altor țesuturi la pacienții cu cancer colorectal (Tutino et al., 2011, Martins et al., 2013). Leptina crește expresia unor factori angiogenici, de tipul factorului de creștere al fibroblastelor (FGF), la nivelul celulelor canceroase (Endo et al., 2011).

Koda et al. (2007) și Wang et al (2012) au corelat semnificativ expresia leptinei în cancerul colorectal cu tipul histologic al tumorii, gradul de evoluție, însă nu au constatat o asocieră între expresia leptinei și vârsta pacienților. Liu et al. (2011) au determinat existența unei corelații între expresia leptinei și gradul de evoluție al cancerului colorectal sau prezența metastazelor, însă nu au determinat existența unei asocieri între nivelul de expresie al leptinei și localizarea cancerului colorectal. Chimioterapia, efectuată pe o perioadă de 3 luni postoperator, a condus la stabilizare în 40% din cazuri, răspuns parțial în 45% din cazuri, respectiv progresia cancerului în 15% din cazuri, aspecte asociate cu niveluri de leptină semnificativ mai mari la pacienți cu stabilizare. Studii care au investigat efectele utilizării radioterapiei de scurtă durată în etapa postoperatorie au demonstrat că aceasta mărește semnificativ rata de supraviețuire în cancerul colorectal (Haffner et al., 2016; Ngan et al., 2012; Folkesson et al., 2016, De Caluwe et al. 2013, McCarthy et al. 2012).

5.5. Concluzii

1. Valorile leptinei a fost mai crescute la femei decât la bărbați la pacienții cu cancer rectal,
2. Leptina demonstrează o dinamică particulară la pacienții cu cancer rectal de ambele sexe operați, având o creștere semnificativă la 24 ore postoperator (cu 340% comparativ cu valoarea preoperatorie) și un nivel semnificativ mai ridicat până la 7 zile postoperator (cu 60% comparativ cu valoarea preoperatorie). Utilizarea leptinei ca marker pentru evoluția postoperatorie a cancerului rectal poate avea aplicabilitate evolutiv-prognostică.
3. Urmărirea în dinamică a arătat și ea persistența diferenței nivelului de leptină în favoarea femeilor. Nu s-au constatat diferențe de evoluție postoperatorie a leptinei pe grupe de vârstă, de localizare a cancerului rectal, de utilizare a radio și chimioterapiei, sau în raport cu modificarea greutateii corporale.
4. Corelația dintre leptină și greutatea corporală s-a păstrat doar la bărbați, dar nu și la femei. Această diferență ar putea fi explicată prin particularitățile profilului hormonal, dar și ale compoziției corporale și repartiției țesutului adipos la femei.

CAPITOLUL 6. STUDIU PRIVIND ROLUL ADIPONECTINEI ÎN CANCERUL RECTAL

6.1. Obiective și motivația studiului

Cancerul colorectal (CCR) este a treia neoplazie ca frecvență în lume, cu o incidență de până la zece ori mai crescută în țările dezvoltate. Incidența CCR are o tendință de creștere în vestul și estul Europei, incluzând România (Trifan et al., 2006). Implicarea factorilor de mediu, a factorilor dietetici și a modificării stilului de viață în etiologia cancerului rectal este demonstrată de studii efectuate pe populații emigrante din regiuni cu incidență redusă a CCR (Flood et al., 2000) și de evoluția incidenței în țările asiatice cu o dezvoltare rapidă în ultimele decenii (Sung et al., 2005). Adiponectina este unul dintre factorii implicați în evoluția cancerului colorectal (Saxena et al.2012, Mutoh et al.2011, Chen et al.2009, Wei et al.2005, Otake et al.2010, Aleksandrova et al.2012, Tae et al.2014, Byeon et al.2010).

Scopul studiului este evaluarea modificărilor postoperatorii ale adiponectinei la pacienții cu cancer rectal.

6.2. Material și metodă.

Studiul a fost efectuat pe un număr de 61 pacienți diagnosticați cu cancer rectal în cadrul Institutului Regional de Oncologie Iași, ce au fost tratați prin intervenție chirurgicală asociată sau nu cu chimioterapie și/sau radioterapie. Studiul a fost efectuat în perioada august 2017-august 2018. A fost obținut consimțământul informat de la pacienții incluși în studiu. Probele de sânge de la subiecții incluși în studiu au fost recoltate în cursul dimineții. Măsurarea nivelurilor de adiponectină a fost realizată prin utilizarea kitului Human Adiponectin assay (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Nivelurile de adiponectină au fost măsurate și comparate în raport cu o serie de parametri individuali, cu rol în evoluția cancerului rectal.

Distribuția lotului de pacienți în raport cu genul (masculin vs. feminin): 38 bărbați și 23 femei. Distribuția lotului de pacienți în raport cu grupa de vârstă (50-69 ani vs. 70-89 ani): 42 pacienți cu vârste cuprinse între 50-69 ani și 19 pacienți cu vârste cuprinse între 70-89 ani. Distribuția lotului de pacienți în raport cu localizarea cancerului rectal (treimea superioară vs. treimea mijlocie vs. treimea inferioară): 17 pacienți cu cancer rectal localizat în treimea superioară, 15 pacienți cu cancer rectal localizat în treimea mijlocie, respectiv 29 pacienți cu cancer rectal localizat în treimea inferioară. Distribuția lotului de pacienți în raport cu chimioterapia (absența chimioterapiei vs. chimioterapie pe 1-3 luni vs. chimioterapie pe 3-6 luni): 33 pacienți care nu au fost incluși în chimioterapie, 18 pacienți care au fost incluși în chimioterapie 1-3 luni, respectiv 10 pacienți ce au fost incluși în chimioterapie 3-6 luni. Distribuția lotului de pacienți în raport cu radioterapia (absența radioterapiei vs. radioterapie pe 1-3 luni vs. radioterapie pe 3-6 luni): 20 pacienți care nu au fost incluși în radioterapie, 31 pacienți care au fost incluși în radioterapie 1-3 luni, respectiv 10 pacienți care au fost incluși în radioterapie 3-6 luni. Distribuția lotului de pacienți în raport cu greutatea corporală (absența scăderii ponderale vs. scădere ponderală 0-9 kg vs. scădere ponderală 10-20 kg): 33 pacienți care nu au prezentat scădere ponderală, 20 pacienți care au prezentat scădere ponderală 0-9 kg, respectiv 8 pacienți care au prezentat scădere ponderală 10-20 kg.

Am evaluat influența unor parametri asupra modificării valorilor markerului ADIPONECTINĂ la pacienții afectați de cancer rectal. Am utilizat testul Mann-Whitney pentru testarea diferenței dintre grupuri independente pentru care variabila dependentă este exprimată în valori ordinale (de rang) sau atunci când, chiar dacă este de tip cantitativ, nu suportă un test parametric. Analiza statistică a fost realizată, într-o primă etapă, la nivelul întregului lot, prin compararea modificărilor de concentrație ale markerului ADIPONECTINA între diverse intervale de timp:

preoperator- 24 ore postoperator, preoperator- 72 ore postoperator, preoperator- 7 zile postoperator, 24 ore- 72 ore postoperator, 24 ore- 7 zile postoperator, respectiv 72 ore- 7 zile postoperator. În a doua etapă, au fost analizate modificările markerului ADIPONECTINA în raport cu variabilele:

1. SEX: Masculin (M) vs. Feminin (F);
2. GRUPE VARSTA: 50-69 vs. 70-89;
3. LOCALIZARE CANCER: CR inferior (inf) vs. CR mijlociu (mijl) vs. CR superior (sup);
4. CHIMIOTERAPIE: Fără chimioterapie vs. 1-3 luni Chimioterapie vs. 3-6 luni Chimioterapie;
5. RADIOTERAPIE: Fără chimioterapie vs. 1-3 luni Radioterapie vs. 3-6 luni Radioterapie;
6. SCĂDERE PONDERALĂ: 0 (kg) vs. 1-9 (kg) vs. 10-20 (kg).

6.3.Rezultate

Elementele de statistică descriptivă sunt prezentate în tabelul 6.I și figura 6.2.a. Valoarea medie a nivelurilor de adiponectină scade de la 9.874 $\mu\text{g/mL}$ preoperator la 8.014 $\mu\text{g/mL}$ la 24 ore, după care crește la 8.993 $\mu\text{g/mL}$ la 72 ore, respectiv la 9.794 $\mu\text{g/mL}$ la 7 zile.

Tabel 6.1. Statistica descriptivă (Adiponectina- preoperator, 24 ore, 72 ore, 7 zile)

		Statistics			
		AdipoPreo	Adipo24h	Adipo72h	Adipo7zile
		p			
N	Valid	61	61	61	61
	Missing	183	183	183	183
Mean		9.874923	8.014289	8.993635	9.794293
Std. Error of Mean		.5698348	.4642159	.5146119	.5251004
Median		8.982800	7.578200	8.517600	8.965200
Std. Deviation		4.4505524	3.6256417	4.0192477	4.1011649
Skewness		.777	1.051	.730	.836
Std. Error of Skewness		.306	.306	.306	.306
Kurtosis		-.040	.832	-.212	.042
Std. Error of Kurtosis		.604	.604	.604	.604

În figura 6.3.este prezentată comparativ evoluția nivelurilor de Adiponectină în lotul de pacienți cu cancer rectal în raport cu genul (masculin vs. feminin).

În figura 6.4.este prezentată comparativ evoluția nivelurilor de Adiponectină în lotul de pacienți cu cancer rectal în raport cu grupa de vârstă (50-69 ani vs. 70-89 ani).

În figura 6.5. este prezentată comparativ evoluția nivelurilor Adiponectinei în lotul de pacienți cu cancer rectal în raport cu localizarea neoplaziei (treimea superioară vs. treimea medie vs. treimea inferioară).

În figura 6.6. este prezentată comparativ evoluția nivelurilor Adiponectinei în lotul de pacienți cu cancer rectal în raport cu managementul terapeutic prin chimioterapie postoperator.

În figura 6.7. sunt prezentate nivelurile de Adiponectină în raport cu managementul terapeutic prin radioterapie postoperator.

În figura 6.8. este prezentată evoluția nivelurilor Adiponectinei în raport cu scăderea ponderală.

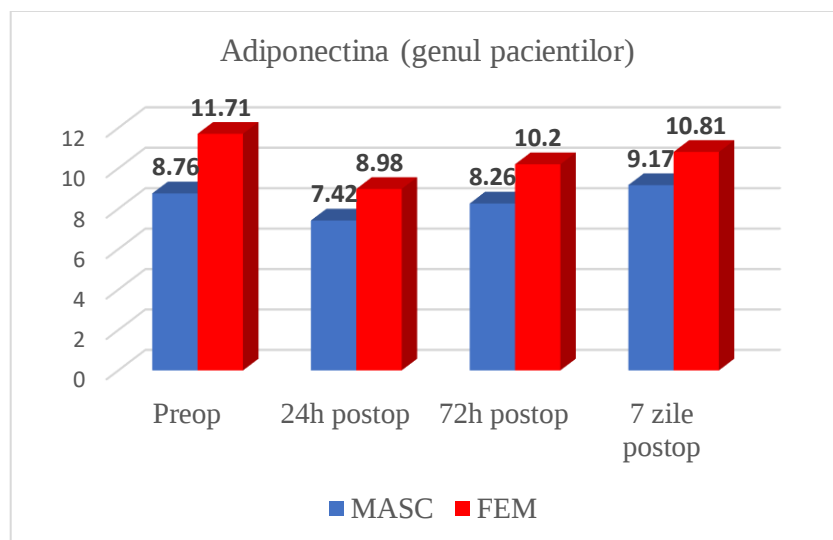


Figura 6.3. Niveluri Adiponectină (µg/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (sex masculin vs. feminin)

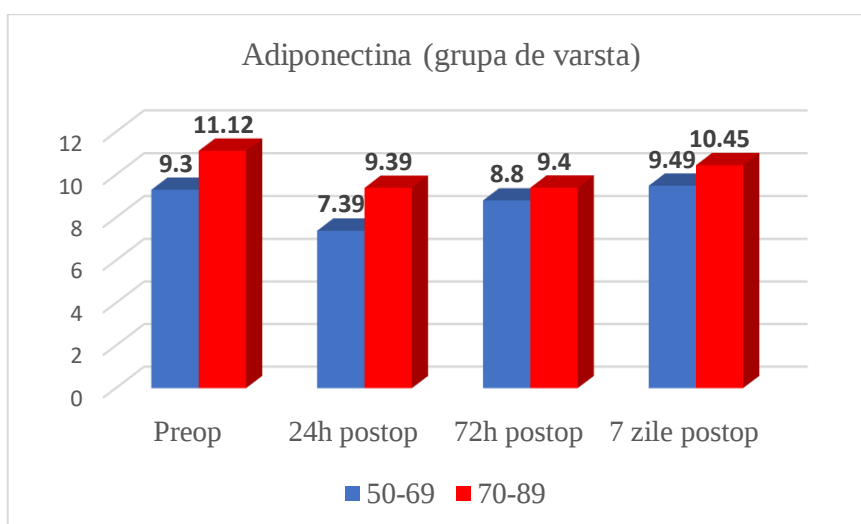


Figura 6.4. Niveluri Adiponectină (µg/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (grupe de vârstă 50-69 ani vs. 70-89 ani)

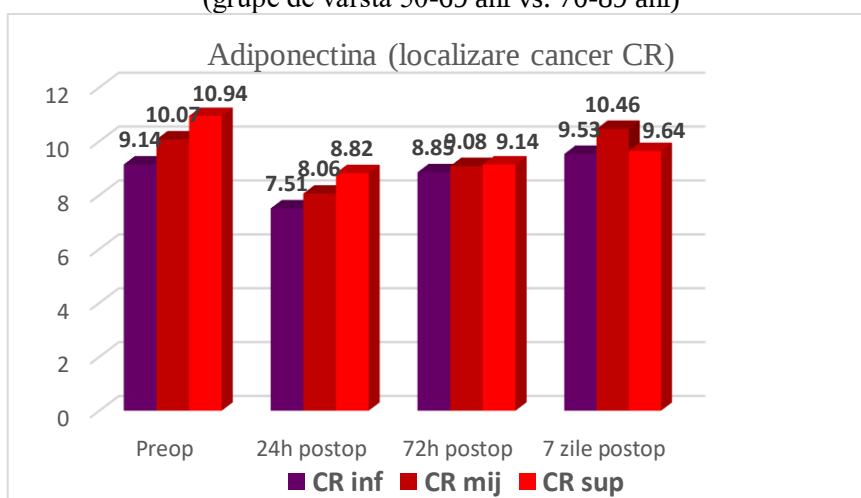


Figura 6.5. Niveluri Adiponectină (µg/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (localizare 1/3 sup vs. 1/3 med vs. 1/3 inf)

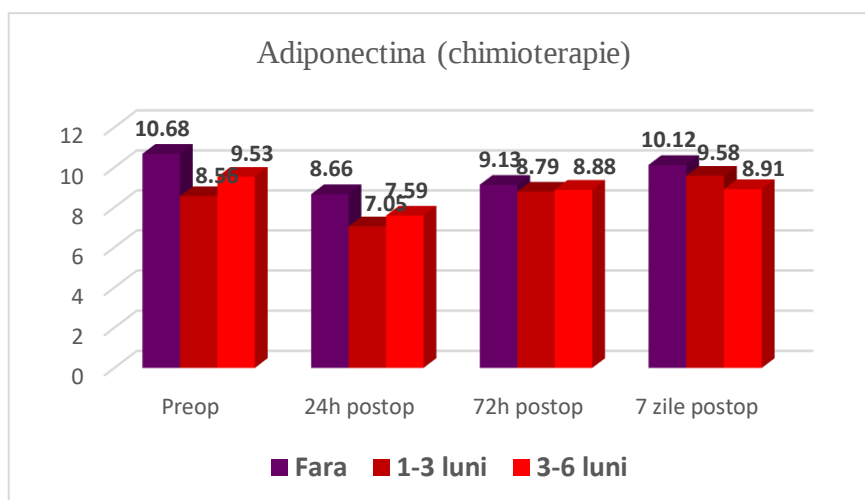


Figura 6.6. Niveluri Adiponectină (µg/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (chimioterapie: absentă vs. 1-3 luni vs. 3-6 luni)

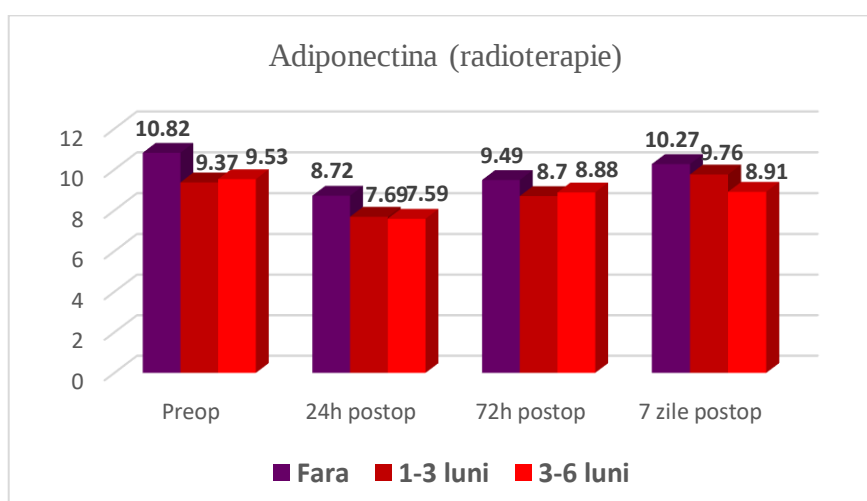


Figura 6.7. Niveluri Adiponectină (µg/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (radioterapie: absentă vs. 1-3 luni vs. 3-6 luni)

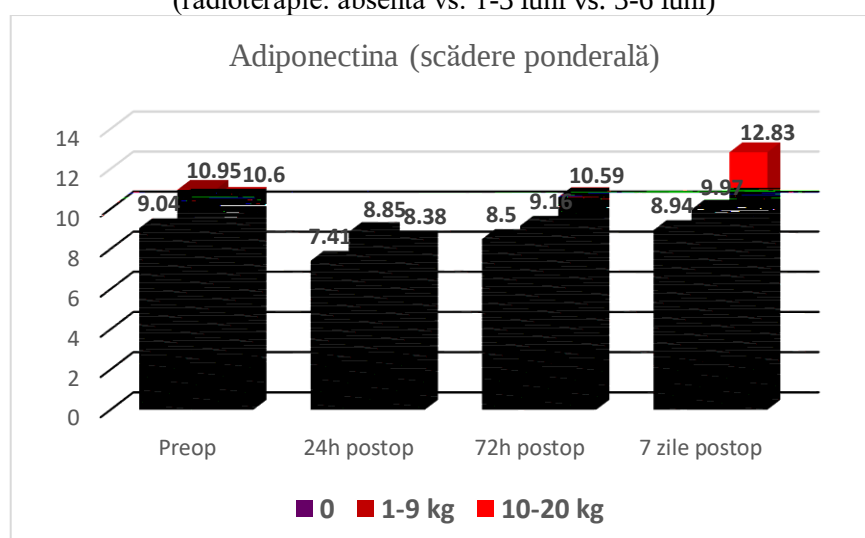


Figura 6.8. Niveluri Adiponectină (µg/ml) pentru lotul de pacienți cu cancer rectal (scădere ponderală: absentă vs. 0-9 kg vs. 10-20 kg)

6.4. Discuții

În studiul nostru am constatat pe întregul lot de pacienți cu cancer rectal că valoarea medie a adiponectinei scade de la 9.87 $\mu\text{g/mL}$ preoperator la 8.01 $\mu\text{g/mL}$ la 24 ore, după care crește la 8.99 $\mu\text{g/mL}$ la 72 ore, respectiv la 9.79 $\mu\text{g/mL}$ la 7 zile.

Rezultatele obținute susțin datele din literatură privind modificarea valorilor adiponectinei după intervenții chirurgicale în cancerul colorectal. Un studiu efectuat pe un lot de paciente de sex feminin sănătoase a raportat concentrații de adiponectină de 8.87 $\mu\text{g/mL}$ (cu plaja de valori între 2,77-25,03 $\mu\text{g/mL}$) pentru paciente cu greutate normală, semnificativ mai mari comparativ cu pacientele supraponderale (7.4 $\mu\text{g/mL}$, 2,76-22,38 $\mu\text{g/mL}$) (Nien et al.2007).

Prin administrarea exogenă a adiponectinei apare o reducere semnificativă a numărului și dimensiunilor polipilor adenomatoși (Otani et al., 2010; Moon et al., 2013). Habeeb et al. (2011) au constatat rolul inhibitor al adiponectinei asupra creșterii tumorale, precum și o creștere a expresiei receptorilor adiponectinici. Otake et al. (2010) au demonstrat că nivelul redus al adiponectinei reprezintă un factor de risc mai important decât nivelul trigliceridelor sau IMC la pacienții cu adenom sau carcinom colorectal în stadii incipiente. Tae et al. (2014) au demonstrat o expresie mai redusă a receptorilor adiponectinei în cancerul colorectal și adenoamele avansate colorectale, în comparație cu țesuturile normale.

Unele studii au demonstrat că niveluri scăzute de leptină conduc la creșterea riscului de apariție a cancerului colorectal la bărbați (Guadagni et al.2009, Gialamas et al.2011). Studiile efectuate de Song et al. (2013), Yamaji et al (2010) au demonstrat, după ajustarea a multipli factori de risc, asocierea nivelurilor crescute de adiponectină cu risc redus de cancer colorectal la pacienții de sex masculin.

Sexul influențează semnificativ caracteristicile clinice și patologice ale cancerului colorectal, incluzând diferențe privind ratele de incidență și mortalitate, vârsta, complicațiile, tipul de tratament, aspectele histopatologice și rata de supraviețuire (Koo et al.2010).

Chimioterapia (6 ședințe) conduce la creșterea nivelurilor de adiponectină cu 47%, respectiv scade nivelurile unor agenți cu acțiune proangiogenă și de proliferare a celulelor canceroase (visfatina, resistina) (Slomian et al, 2014).

În ceea ce privește influența modificărilor greutății corporale postoperator, nu am putut compara datele obținute cu cele ale altor studii, deoarece nu am identificat studii similare efectuate pe pacienții cu cancer colorectal.

6.5. Concluzii

1. Valorile bazale ale adiponectinei au fost mai crescute la femei decât la bărbați în lotul de pacienți cu cancer rectal. Această dihotomie de gen a fost descrisă în literatură.
2. Adiponectina demonstrează o dinamică particulară la pacienții cu cancer rectal operați de ambele sexe, având o scădere semnificativă la 24 ore postoperator la 76,75% din valorile preoperatorii și revenind la valorile inițiale în 7 zile. Utilizarea adiponectinei ca marker pentru evoluția postoperatorie a cancerului rectal poate avea aplicabilitate evolutiv-prognostică.
3. Urmărirea în dinamică a arătat un nivel de adiponectină mai crescut la femei.
4. Nu s-au constatat diferențe de evoluție postoperatorie a adiponectinei pe grupe de vârstă, de localizare a cancerului rectal sau de utilizare a radio și chimioterapiei.
5. S-au constatat diferențe semnificative ale nivelului de adiponectină la femeile, dar nu și la bărbații care au suferit scădere ponderală față de pacienții a căror greutate a rămas constantă. Corelația dintre adiponectină și greutatea corporală persistă postoperator doar la bărbați, dar nu și la femei. Această diferență ar putea fi explicată prin particularitățile profilului hormonal, dar și ale compoziției corporale și repartiției țesutului adipos la femei.

CAPITOLUL 7. STUDIU PRIVIND ROLUL FGF23 ÎN HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR

7.1. Obiective și motivația studiului

FGF23 este unul dintre factorii implicați în modularea metabolismului fosfocalcic având posibile interferențe cu sinteza și secreția celorlalti doi reglatori importanți, PTH și vitamina D. Interferența acestor hormoni este amănunțit descrisă în situații patologice particulare, precum hiperparatiroidismul secundar din insuficiența renală, dar modificările FGF23 din hiperparatiroidismul primar sunt insuficient studiate.

Hiperparatiroidismul primar poate determina apariția unei simptomatologii și a unor complicații care pot afecta calitatea vieții pacienților, pornind de la depresie, anorexie, oboseală, poliurie, polidipsie și ajungând la litiază renală, afectarea funcției renale, calcificări în țesuturi moi și vase de sânge precum și osteoporoza severă cu fracturi patologice (Spivacow et al.2017).

Scopul studiului este compararea nivelului de FGF23 între pacienți cu hiperparatiroidism primar și pacienți dintr-un lot control sănătos, pe grupe de vârstă și funcție de statusul menopauzal. Totodată s-a urmărit investigarea dinamicii secreției a FGF23 la pacienți diagnosticați cu hiperparatiroidism primar.

7.2. Material și metodă.

Studiul a fost efectuat pe un număr de 93 pacienți de sex feminin din populația generală (lot GEN) și un număr de 34 pacienți de sex feminin diagnosticați cu hiperparatiroidism primar (lot PTH), în cadrul Departamentului de Endocrinologie al Spitalului "Sf.Spiridon" Iasi (figura 7.1.a). A fost obținut consimțământul informat de la pacienții incluși în studiu.

Nivelurile de FGF23 au fost măsurate și comparate atât intralot în raport cu o serie de parametri investigați (grupe de vârstă, premenopauză-postmenopauză) cât și între lotul de paciente selectate din populația generală și lotul de paciente cu hiperparatiroidism primar.

La nivelul lotului de paciente din populația generală, distribuția pe grupe de vârstă a fost de 41 paciente cu vârsta sub 50 ani, 22 paciente cu vârsta cuprinsă între 50-60 ani, 30 de paciente cu vârsta peste 60 ani. La nivelul lotului de paciente din populația generală, distribuția în raport cu absența/prezența menopauzei a fost de 38 paciente în premenopauză, respectiv 55 paciente în postmenopauză. La nivelul lotului de paciente din lotul cu hiperparatiroidism primar (PTH), distribuția pe grupe de vârstă a fost de 9 paciente cu vârsta sub 50 ani, 12 paciente cu vârsta cuprinsă între 50-60 ani, 13 paciente cu vârsta peste 60 ani. La nivelul lotului de paciente din populația generală, distribuția în raport cu absența/prezența menopauzei a fost de 12 paciente în premenopauză, respectiv 22 paciente în postmenopauză.

Am utilizat teste statistice pentru analiza influenței unor parametri asupra valorilor markerului FGF23 la pacientele din populația generală și la cele afectate de hiperparatiroidism primar. Din distribuțiile de frecvențe și din testele de normalitate a reieșit necesitatea utilizării de teste neparametrice. Am utilizat testul Mann-Whitney pentru testarea diferenței dintre grupuri independente pentru care variabila dependentă este exprimată în valori ordinale (de rang) sau atunci când, chiar dacă este de tip cantitativ, nu suportă un test parametric.

Analiza statistică a fost realizată în trei etape.

În prima etapă a fost realizată pentru investigarea influenței grupei de vârstă, respectiv a menopauzei, asupra valorilor FGF23, la nivelul pacientelor din populația generală (lot GEN):

Grupe de vârstă:

<50 vs. 50-60;

<50 vs. >60;

50-60 vs. >60

Menopauza: premenopauză vs. postmenopauză

În a doua etapă a fost investigate influența grupei de vârstă, respectiv a menopauzei, asupra valorilor FGF23 la nivelul lotului de pacienți cu hiperparatiroidism primar.

Grupe de vârstă:

<50 vs. 50-60;

<50 vs. >60;

50-60 vs. >60

Menopauza: premenopauză vs. postmenopauză

În a treia etapă a fost investigate influența grupei de vârstă, respectiv a menopauzei, asupra valorilor FGF23, comparativ între pacienții din populația generală (lot GEN) și lotul de pacienți cu hiperparatiroidism primar (lot PTH).

Grupe de vârstă (GEN vs. PTH):

<50 (GEN) vs. <50 (PTH)

50-60 (GEN) vs. 50-60 (PTH)

>60 (GEN) vs. >60 (PTH)

Menopauza (lot GEN vs. lot PTH)

postmenopauză (lot GEN) vs. postmenopauză (lot PTH)

premenopauză (lot GEN) vs. premenopauză (lot PTH)

7.3.Rezultate

Elemente de statistică descriptivă sunt prezentate în tabelul 7.1. Valoarea medie a nivelurilor de FGF23 este de 77,65 ng/mL pentru pacienții în populația generală, respectiv 77,76 ng/mL pentru lotul de pacienți cu hiperparatiroidism primar (figura 7.2.c).

Tabel 7.1. Statistica descriptivă (FGF- populație generală, pacienți cu hiperparatiroidism primar)

Descriptive Statistics									
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Skewness		Kurtosis	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Std. Error
FGF23GEN	93	55.1532	120.2390	77.649970	16.3890078	.797	.374	-.293	.733
FGF23PTH	34	41.67	146.36	77.7585	24.11471	1.202	.403	1.761	.788
Valid N (listwise)	34								

În figura 7.5.a-b sunt prezentate comparativ valorile FGF23 în cele două loturi (lot GEN vs. lot PTH) pentru pacienți în premenopauză, respectiv pacienți în postmenopauză. Valorile medii FGF23 sunt 76,2 pg/ml la pacienții din lotul de pacienți din populația generală în premenopauză, respectiv 65,81 pg/ml la pacienții cu hiperparatiroidism în premenopauză (figura 7.5.a). Valorile medii FGF23 sunt 76,64 pg/ml la pacienții din populația generală în premenopauză, respectiv 84,46 pg/ml la pacienții cu hiperparatiroidism în postmenopauză (figura 7.5.b).

În figura 7.6.a-c. sunt prezentate comparativ valorile FGF23 în cele două loturi (lot GEN vs. lot PTH) în raport cu grupa de vârstă. Pentru pacienții cu vârste sub 50 ani, valorile medii FGF23 sunt 76,13 pg/ml la pacienții din lotul GEN, respectiv 74,42 pg/ml la pacienții din lotul PTH (figura 7.6.a). Pentru pacienții cu vârste cuprinse între 50-60 ani, valorile medii FGF23 sunt 70,57 pg/ml la pacienții din lotul GEN, respectiv 73,22 pg/ml la pacienții din lotul PTH (figura 7.6.b). Pentru pacienții cu vârste peste 60 ani, valorile medii FGF23 sunt 81,23 pg/ml la pacienții din lotul GEN, respectiv 84,24 pg/ml la pacienții din lotul PTH (figura 7.6.c).

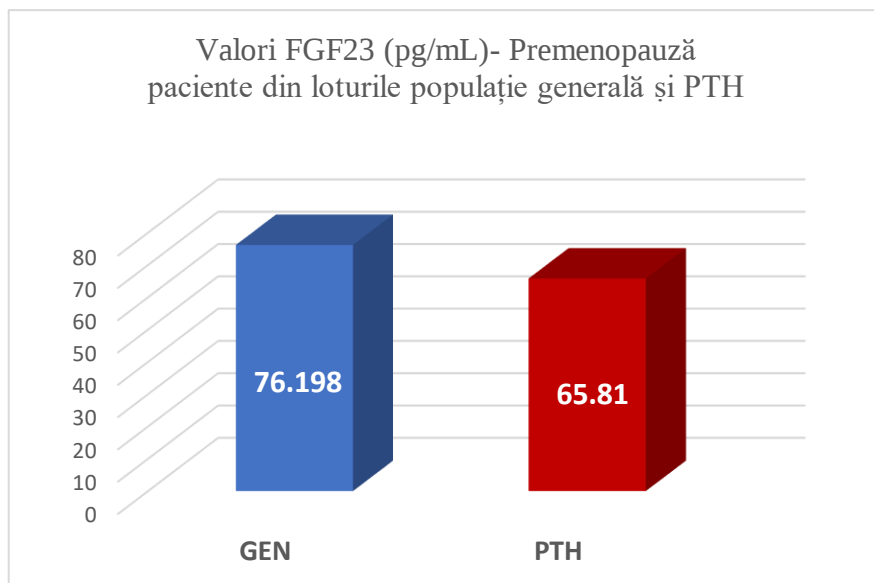


Figura 7.5.a. Valori FGF23 (pg/ml) pentru pacientele din loturile GEN și PTH (premenopauză)

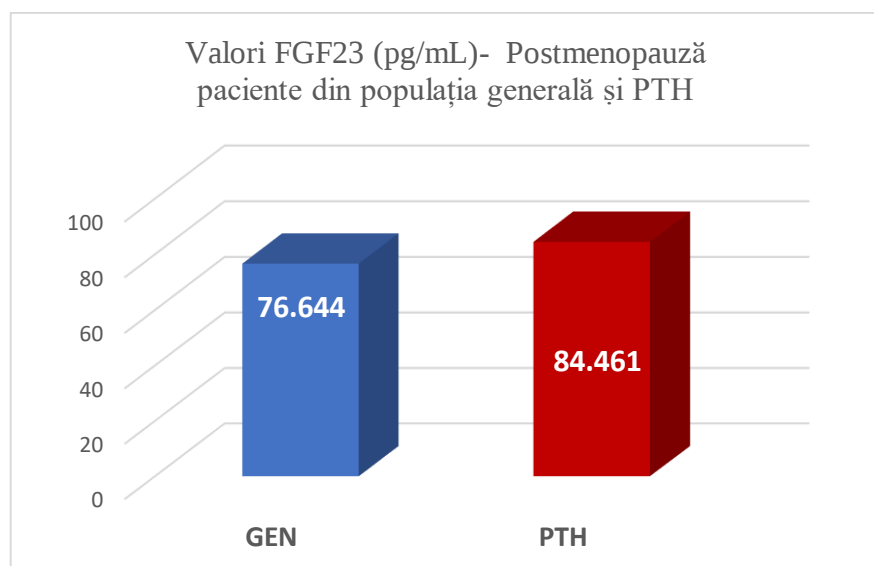


Figura 7.5.b. Valori FGF23 (pg/ml) pentru pacientele din loturile GEN și PTH (postmenopauză)

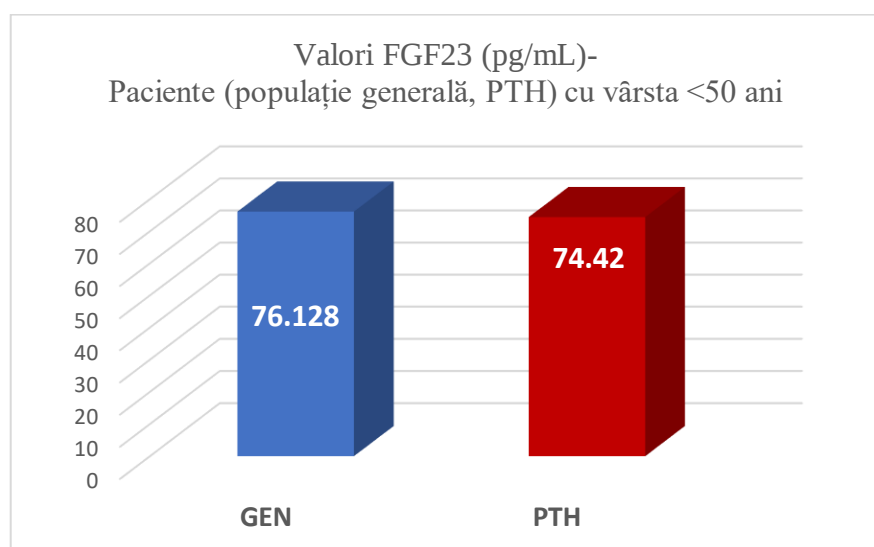


Figura 7.6.a. Valori FGF23 (pg/ml) pentru pacientele cu vârsta < 50 ani (GEN vs. PTH)

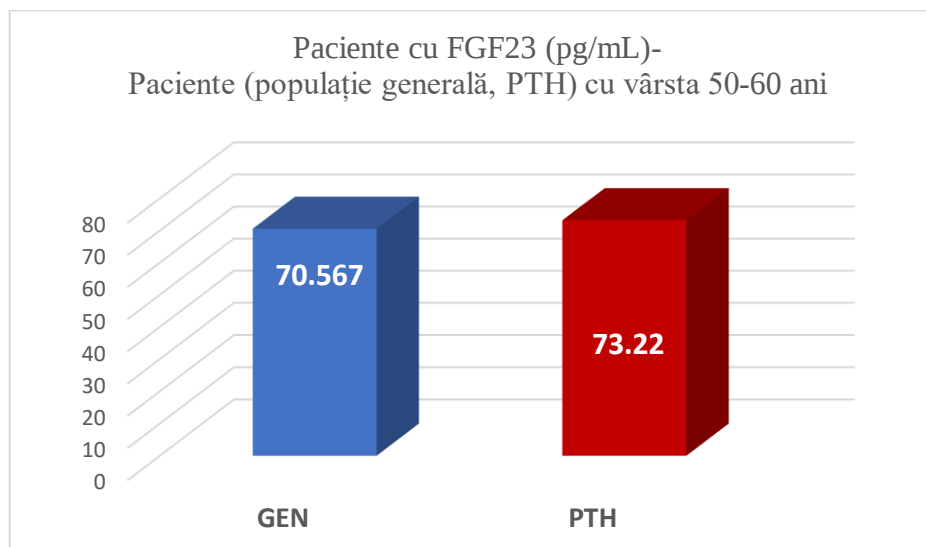


Figura 7.6.b. Valori FGF23 (pg/ml) pentru pacientele cu vârsta 50-60 ani (GEN vs. PTH)

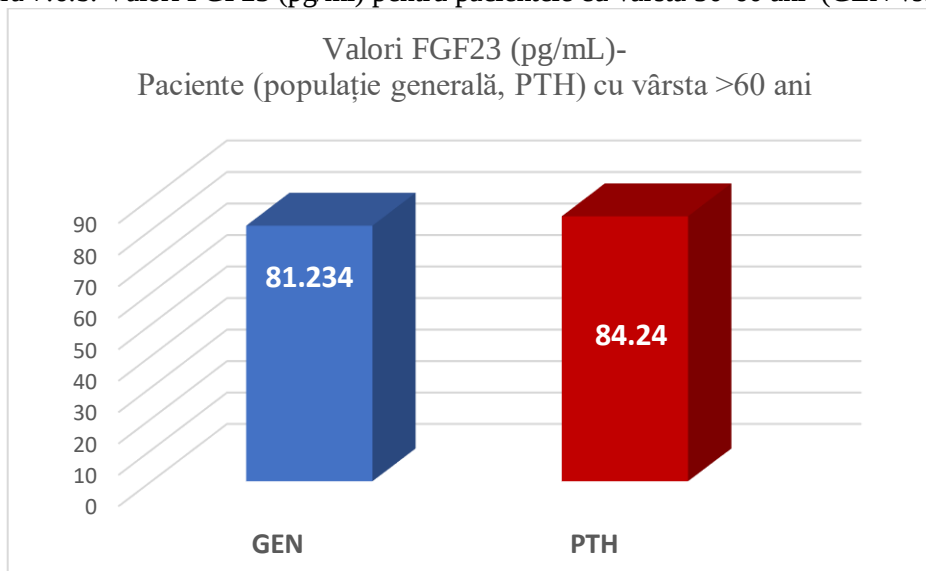


Figura 7.6.c. Valori FGF23 (pg/ml) pentru pacientele cu vârsta >60 ani (GEN vs. PTH)

7.4. Discuții

Am investigat parametrii vârstă și statusul premenopauză-postmenopauză al pacientelor investigate (populație generală, paciente cu hiperparatiroidism primar) în condițiile în care vârsta și deficiența de estrogen caracteristică perioadei postmenopauză par să aibă un rol în apariția hiperparatiroidismului secundar (Khosla et al.1997).

Diferențe semnificative statistic au fost întâlnite între pacientele premenopauză-postmenopauză în cadrul lotului de paciente cu hiperparatiroidism. Am înregistrat diferențe semnificative statistic între pacientele din populația generală și pacientele cu hiperparatiroidism în cazul pacientelor aflate în perioada premenopauzală (nu și pentru pacientele în postmenopauză). Diferențe semnificative statistic între nivelele FGF23 au fost întâlnite între pacientele din populația generală și cele afectate de hiperparatiroidism atât la nivelul grupei sub 50 ani, cât și la nivelul grupelor de vârstă 50-60 ani, respectiv peste 60 ani.

FGF23 și hormonul paratiroidian (PTH) sunt factori cheie în controlul homeostaziei ionului fosfat prin intermediul axei țesut osos- paratiroidă- rinichi (Witteveen et al.2012).

Există studii care arată că FGF23 este inhibitor direct sau indirect asupra secreției de PTH, respectiv asupra expresiei ARNm și proliferării celulelor paratiroidiene în condiții de hipocalcemie (Canalejo et al.2010).

Relația directă dintre nivelurile de FGF23 și PTH a fost demonstrată de un studiu care arată că administrarea de PTH la șoareci sănătoși conduce la creșterea nivelurilor FGF23, în condițiile în care paratiroidectomia previne creșterea FGF23 sau ameliorează hipersecreția FGF23 în studii efectuate pe șoareci afectați de insuficiență renală (Lavi-Moshayoff et al.2010). Două studii au arătat că administrarea de PTH determină reducerea nivelurilor de FGF23 (Gutierrez et al., 2012; Saji et al., 2010).

Diagnosticarea hiperparatiroidismului primar este esențială la paciențele în perioada postmenopauză în condițiile în care hiperparatiroidismul este asociat cu accelerarea proceselor de resorbție osoasă.

Detectarea excesului de FGF23 este esențială, în condițiile în care excesul de FGF23 produce hipofosfatemie, scăderea reabsorbției renale și inhibarea vitaminei D. În aceste situații poate apărea un metabolism aberant al vitaminei D și o patologie osoasă incluzând rahitism, osteomalacie, fracturi.

În studiul nostru am investigat exclusiv modificările FGF23 în relație cu grupa de vârstă, menopauza și hiperparatiroidismul primar. Aceasta reprezintă o limitare a studiului, astfel că sunt necesare studii ulterioare pentru a include și analiza relația FGF23 cu parametri precum calcemia, fosfatemia, nivelurile de calcitriol sau concentrația de fier seric. De asemenea în modificarea nivelurilor FGF23 pot fi implicați factori locali la nivel osos (Martin et al.2011), însă mecanismul prin care acționează factorii locali este mai puțin cunoscut.

Importanța FGF23 ca marker al statusului de sănătate este demonstrată de studii care atrag atenția asupra relației dintre nivelurile de fosfați crescute la populațiile din zonele industrializate (ca urmare a consumului de alimente procesate, cu conținut crescut de fosfați) și creșterea FGF23, în condițiile în care alimentația bogată în fosfați (fosfat anorganic) va conduce la creșteri compensatorii ale FGF23 pentru a menține nivelurile de fosfat seric în limite normale.

7.5. Concluzii

1. Nivelurile serice de FGF23 nu prezintă diferențe semnificative între paciențele din populația generală (77,65 pg/mL) și paciențele din lotul cu hiperparatiroidism (77,76 pg/mL).

2. Paciențele afectate de hiperparatiroidism primar prezintă valori mai mari ale FGF23 în perioada premenopauzală (84,46 vs 65,81 pg/ml pentru paciențele postmenopauzale cu hiperparatiroidism primar). Această diferență nu este observată la paciențele sănătoase (76,2 vs 76,64 pg/ml). Influența estrogenică asupra secreției de FGF23 ar putea fi așadar exacerbată de excesul de PTH.

3. Valorile FGF23 nu au fost modificate semnificativ de paratiroidectomie în studiul nostru. La paciențele noastre cu hiperparatiroidism primar, FGF23 s-a corelat invers cu PTH. Aceste date demonstrează că rolul FGF23 pare a fi atenuat de hiperparatiroidismul primar, iar corelarea sa cu PTH este mai curând un epifenomen decât expresia unei interferențe directe.

4. Cele mai mici valori FGF23 sunt întâlnite la paciențele cu hiperparatiroidism în premenopauză (65,810pg/ml), urmate de paciențele din populația generală în premenopauză (76,198pg/ml), paciențele din populația generală în postmenopauză (76,644pg/ml), iar cele mai mari valori ale FGF23 sunt întâlnite la paciențele afectate de hiperparatiroidism în postmenopauză (84,461pg/ml).

CAPITOLUL 8.DINAMICA LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI LA PACIENȚII CU CANCER RECTAL

8.1. Obiective și motivația studiului.

Există numeroase date în literatura de specialitate ce demonstrează o legătură directă între creșterea în greutate și riscul de cancer colorectal. Tesutul adipos joacă un important rol endocrin mediat de hormonii (adipokine) secretați de adipocite (Fasshauer&col, 2015). În acest context, studiile anterioare s-au orientat către posibile legături între adipokine și patogeneza cancerului colorectal (Aleksandrova&col., 2016; Joshi&col., 2014; Riondino&col., 2014). Există numeroase articole ce asociază adipokinele cu cancerul colorectal, însă există puține studii pe loturi de pacienți afectați exclusiv de cancer rectal.

Scopul studiului este de a evalua nivelurile de leptină și adiponectină la pacienții cu cancer rectal comparativ cu indivizi sănătoși și dinamica evoluției acestora postoperator.

8.2. Material și metodă.

Studiul a fost efectuat pe un număr de 21 pacienți de sex feminin și 38 pacienți de sex masculin diagnosticați cu cancer rectal (CR) în stadiile 2 și 3 în cadrul Institutului Regional de Oncologie Iași, în intervalul august 2017- august 2018.

Inițial au intrat în studiu un număr de 62 pacienți (40 – sex masculin; 22- sex feminin), însă lotul de pacienți s-a redus la 77 zile postoperator datorită ratei de renunțare. În tabelul 8.I. este prezentată diagrama care sintetizează recrutarea pacienților și rata de renunțare.

Criteriile de excludere au fost următoarele:

- cancer rectal în stadiul 4;
- prezența metastazelor la distanță;
- obezitate extremă ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$);
- prezența diabetului zaharat.

Lotul de pacienți diagnosticați cu cancer rectal a fost comparat statistic cu un lot de pacienți sănătoși (control). 30 dintre acești pacienți au fost supuși chimioterapiei pentru o perioadă limitată la două luni preoperator (iradiere pelvină cu doze de 45Gy, capecitabină 1600-1650 mg/m²/zi). Pentru această categorie de pacienți intervenția chirurgicală a fost efectuată la 60 zile (+/-10) de la finalizarea chimioterapiei.

Pacienții din lotul control au fost selectați astfel încât distribuția să corespundă cu cea din lotul de studiu din punct de vedere al greutatei corporale și al grupelor de vârstă.

Din punct de vedere al tehnicii chirurgicale, în cazul a 42 pacienți a fost aplicată tehnica de rezecție la nivel infero-anterior LAR, iar în cazul a 17 pacienți a fost aplicată tehnica de rezecție abdomeno-perineală. Au fost măsurate nivelurile de adiponectină și leptină preoperator, la 24 ore, la 72 ore și la 7 zile postoperator.

Măsurarea nivelurilor serice de leptină și adiponectină a fost efectuată cu ajutorul dispozitivului Luminex Screening Assay RD Systems. Limita de sensibilitate a fost de 10 pg/mL pentru leptină, respectiv 148 pg/mL pentru adiponectină. Au fost înregistrate modificările greutății corporale 1 an preoperator.

Datele au fost exprimate sub formă de medie +/- eroare standard a mediei.

Analiza statistică a fost realizată cu programul software SPSS 20.0. Analiza corelației a fost utilizată pentru investigarea relațiilor dintre leptină și adiponectină, respectiv dintre greutatea corporală, leptină și adiponectină. Analiza de regresie a fost utilizată pentru a investiga posibilitatea ca parametrul greutate corporală să fie un factor de confuzie. Diferențele au fost considerate semnificative statistic pentru $p < 0.05$.

8.3.Rezultate

Caracteristicile loturilor de studiu (pacienți cu cancer rectal și de control), vârsta, greutate, BMI sunt prezentate în tabelul 8.2.

Rezultatele privind nivelurile adipokinelor în cele două loturi pentru pacienții de sex masculin și feminin sunt prezentate în tabelul 8.3. În stadiul preoperator, în cadrul lotului de pacienți sănătoși nivelurile de leptină au fost semnificativ mai mari, iar nivelurile de adiponectină au fost semnificativ mai reduse comparativ cu lotul studiu. Valorile medii ale leptinei au fost 32 +/- 4.34 ng/ml la pacienții sănătoși, comparativ cu 9.51 +/- 1.73 ng/ml ($p=0.00048$) la pacienții cu cancer rectal de sex feminin, respectiv 11 +/- 2.66 ng/ml vs. 2.54 +/- 0,39 ng/ml ($p=0.0032$) la pacienții de sex masculin, cu diferențe semnificative statistic între cele două loturi, atât pentru pacienții de sex feminin cât și pentru pacienții de sex masculin. Valorile medii ale adiponectinei au fost 9 +/- 0.64 ng/ml la pacienții sănătoși, comparativ cu 11.85 +/- 1.02 μ g/ml ($p=0.017$) la pacienții cu cancer rectal de sex feminin, respectiv 7.39 +/- 0.51 ng/ml vs. 8.50 +/- 0,62 μ g/ml ($p=0.019$) la pacienții de sex masculin, cu diferențe semnificative statistic între cele două loturi, atât pentru pacienții de sex feminin cât și pentru pacienții de sex masculin.

Tabel 8.3. Nivelurile adipokinelor în loturile de studiu (CR) și control (CTR) (preoperator)

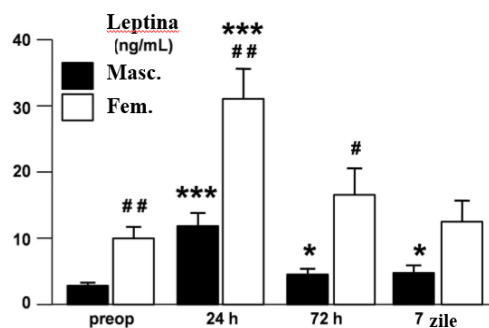
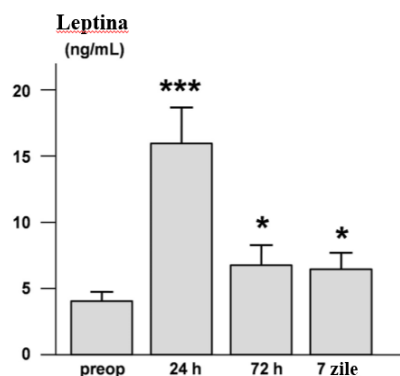
Adipokine	CTR (masculin)	CR (masculin)	p: CTR vs. CR (masculin)	CTR (feminin)	CR (feminin)	p: CTR vs. CR (feminin)
Leptina (ng/ml)	11+/-2.6***	2.5+/-0.4**	$p=0.0032$	32.2+/-4.3	9.5+/-11.7	$p=0.00049$
Adipokina (μ g/ml)	7.44+/-0.5*	8.5+/-0.6**	$p=0.019$	9+/-0.6	11.99+/-1	$p=0.0171$

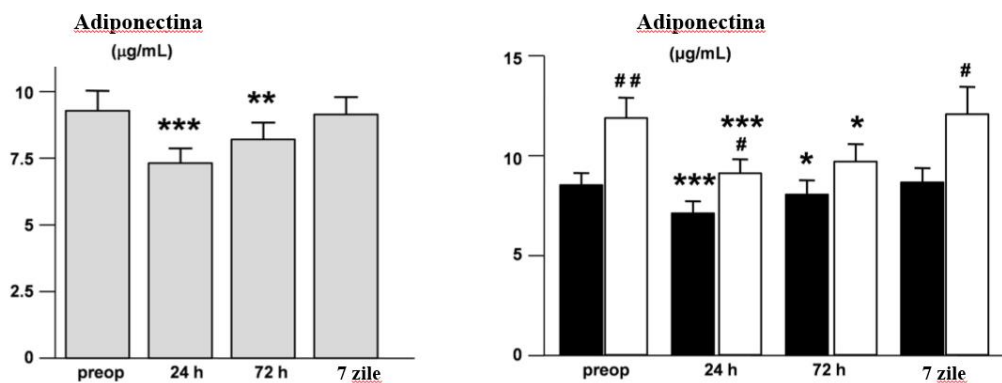
* $p<0.005$

** $p<0.01$

*** $p<0.001$ (comparație cu lotul de pacienți de sex feminin)

Intervenția chirurgicală la pacienții cu cancer rectal a dus la creșterea valorilor medii ale leptinei la 18.7 +/- 2.42 μ g/ml și la reducerea valorilor medii ale adiponectinei la 7.87 +/-0.46 μ g/ml. La interval de 7 zile postoperator valorile medii ale leptinei și adiponectinei au revenit la nivele similare cu cele înregistrate preoperator. Dinamica nivelurilor serice ale leptinei și adiponectinei postoperator la 24 ore, 72 ore, respectiv 7 zile comparativ cu nivelurile serice înregistrate preoperator este prezentată în figurile 8.2.a-d).





Figuri 8.2.a-d. Dinamica nivelurilor adipokinelor postoperator (*** $p < 0.0001$, ## $p < 0.01$, # $p < 0.05$)

În figurile 8.3.-8.4. și tabelele 8.4 și 8.5 sunt prezentate rezultate privind analiza de regresie (corelarea nivelurilor de adipokine cu scăderea în greutate, corelarea nivelurilor de leptină și adiponectină). Preoperator, nivelurile de adiponectine au fost corelate semnificativ cu greutatea corporală atât în cazul pacienților de sex masculin cât și în cazul pacienților de sex feminin. Semnificația corelației s-a menținut postoperator în cazul pacienților de sex masculin, însă a dispărut în cazul pacienților de sex feminin.

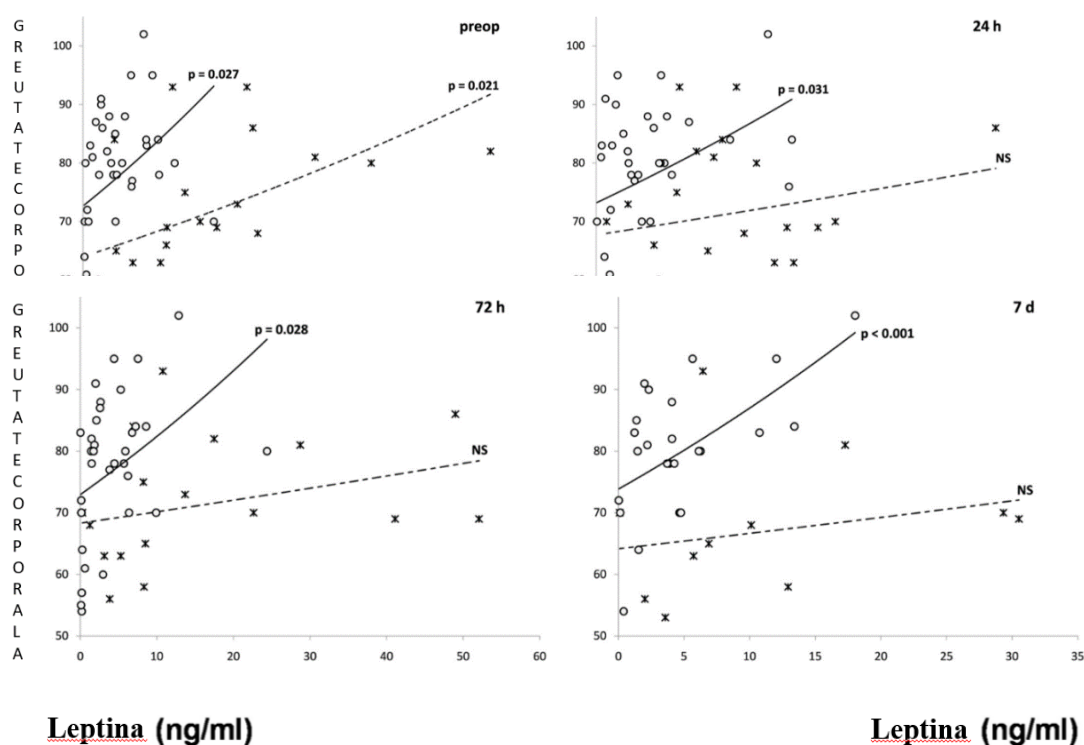


Figura 8.3.a-d. Corelații între greutatea corporală și nivelurile de leptină la pacienții cu cancer rectal (preoperator, la 24 ore, 72 ore, 7 zile postoperator) (semnificative la $p < 0.05$; NS- nesemnificativ)

Nivelurile de adipokine nu au fost corelate semnificativ cu localizarea tumorii, tipul și durata chimioterapiei preoperator sau cu tehnica chirurgicală. Nivelurile de adipokine s-au corelat semnificativ cu greutatea corporală în perioada preoperatorie la pacienții de ambele sexe. Intervenția chirurgicală a condus la o scădere a semnificației corelației nivelurilor de leptină și adiponectină cu greutatea corporală exclusiv la pacienții de sex feminin (Tabel 8.4).

În tabelul 8.6 sunt prezentate rezultatele privind influența unor parametri asupra profilului adipokinelor (localizarea tumorii, tipul intervenției chirurgicale, chimioterapia, pierderea în greutate).

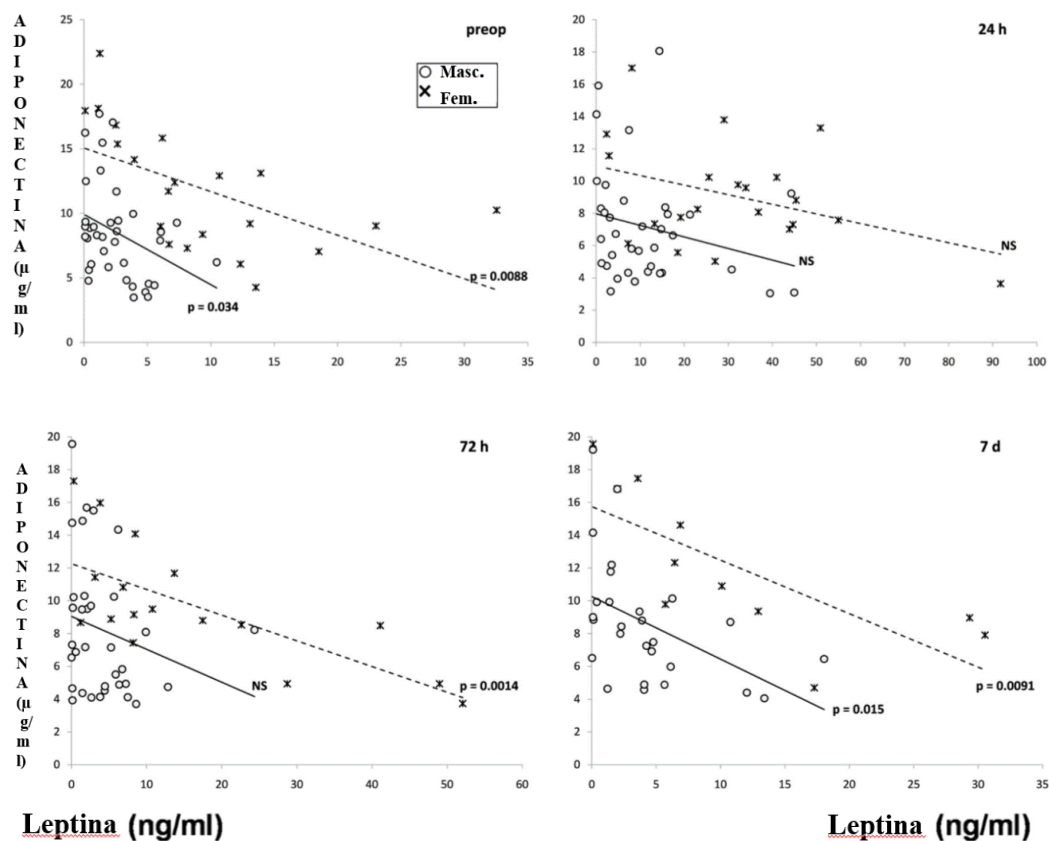


Figura8.4.a-d.Corelații între nivelurile de leptină și adiponectină la pacienții cu cancer rectal (CR) (preoperator, la 24 ore, 72 ore, 7 zile postoperator) (semnificativ la $p < 0.05$; NS- nesemnificativ)

Tabel 8.6. Nivelurile de adipokine preoperator în raport cu localizarea tumorii (UR- rect superior, LR- rect inferior), tehnica chirurgicală (LAR- rezecție anterioară joasă, APR- rezecție abdomino-perineală),prezența sau absența chimioterapiei (nCRT-, nCRT+), scăderea în greutate (W-, W+)

Sex		Leptina (ng/ml)				Adiponectina(μg/ml)			
		0	24h	72h	7 zile	0	24h	72h	7 zile
M	UR	2.6±0.5	13.5±3.4	4.4±1	5.3±1.7	8.4±0.9	7.2±0.9	8.4±1.2	8.8±2
	LR	3.1±0.6	11±2.6	4.9±1.4	4.3±1.1	8.7±1	7.1±0.8	8.2±1	8.5±0.9
	p	0.314	0.784	0.591	0.516	0.631	0.957	0.312	0.404
	LAR	2.5±0.4	13.2±2.5	4.2±0.8	5±1.2	8.8±0.8	7.3±0.8	8.5±1	8.8±1
	APR	2.8±0.9	8.4±3.2	4±1.8	2.7±0.8	8±0.9	6.9±0.9	8.2±0.9	8.2±0.9
	p	0.764	0.148	0.958	0.405	0.643	0.684	0.441	0.312
	nCRT-	2.1±0.4	8.8±2.3	2.8±0.6	3.5±1.1	9.4±1	7.9±0.4	8.1±1	8.1±0.9
	nCRT+	3.2±0.7	14.9±3.2	5.8±1.7	5.1±1.5	7.5±0.5	6.2±0.5	8.4±1.1	9.3±1.1
	p	0.099	0.215	0.137	0.689	0.136	0.218	0.679	0.081
	W-	2.2±2.4	12.1±2.9	3.5±1	4.7±2	8.7±1	7.4±1	8.5±1.3	9±1.4
	W =	2.3±0.6	11.1±2.8	4.6±1.2	4±0.9	8.3±0.8	7±0.7	8±0.9	8.5±0.9
	p	0.55	0.995	0.523	0.71	0.742	0.946	0.818	0.551
F	UR	10.6±3.2	27±5.5	11.6±2.9	12.3±4.1	12.6±1.7	9.8±1.2	10.8±1.1	11.6±1.9
	LR	9±2.4	26.4±5.8	27.5±11.3	13.7±8.5	11.4±1.4	8.9±0.9	8.4±2.1	13.3±2.8
	p	0.696	0.943	0.074	0.871	0.603	0.557	0.311	0.639
	LAR	9.5±1.9	32.3±5.3	15.5±4.2	10.1±3	12.2±1.1	9.3±0.8	9.9±1	11.9±1.5
	APR	9.8±4.7	25.5±9.2	24.7±16.4*	17.1±13.5*	10.5±2.6	8.1±1.3	8±0.5*	12.7±4.8*
	p	0.739	0.284	0.743*	0.947*	0.833	0.555	0.279*	0.902*
	nCRT-	10.9±2.8	30±7.1	17.9±6	10.4±3.5	11.9±1.5	9±1	9.8±1.4	12.4±1.8
	nCRT+	7.3±1.5	30.1±5.6	9.8±2.5	14±7.7	11.6±1.5	8.8±0.9	10.4±0.9	11.1±1.8
	p	0.151	0.909	0.436	0.777	0.944	0.793	0.425	0.982
	W-	7.7±3.9	21.7±6	12.5±6.2	9±7.2	14.6±1.8	10.9±1.2	11.7±1.6	15.8±1.3
	W =	10.6±1.6	36.8±6	18.8±5.3	12.7±3.2	10.2±1	8±0.7	8.6±1	9.7±1.1
	p	0.336	0.101	0.123	0.306	0.028	0.043	0.004	0.021

8.4. Discuții

În contextul în care țesutul adipos joacă un important rol endocrin, mediat de hormoni (adipokine) secretați de adipocite (Fasshauer&col, 2015), numeroase studii au fost efectuate pentru a determina existența unor posibile legături între adipokine și patogeneza cancerului rectal (Aleksandrova&col., 2016; Joshi&col., 2014; Riondino&col., 2014). Leptina, una dintre adipokinele implicate în comportamentul nutrițional, este considerată a fi un factor proinflamator ce stimulează carcinogeneza în diverse tipuri de neoplazii. (Riondino&col., 2014; Joshi&col., 2014). Adiponectina are rol în reducerea masei țesutului adipos, stimulează secreția de insulină, are efecte antiinflamatorii și inhibă angiogeneza, fiind considerată factor protector anticarcinogen (Riondino&col., 2014; Joshi&col., 2014). Aceste proprietăți au determinat cercetătorii să considere adiponectinele biomarkeri ai cancerului colorectal, cu potențial de utilizare în monitorizarea evoluției cancerului și în evaluarea prognosticului.

Rezultatele studiului sunt similare cu cele prezentate de Christen&col. (2018), Ho&col. (2012), Riondino&col (2014) și Alexandrova&col (2016), care raportează creșterea nivelurilor de leptină la pacienții cu cancer rectal.

Discrepanțele dintre rezultatele datelor din literatură pot fi explicate prin variabilitatea distribuției receptorilor de adipokine asociată cu sensibilitatea tisulară (Erkasap&col., 2013; Nimptsch&col., 2017). În acest context este necesară clarificarea relației (de cauzalitate sau fenomen adaptativ) dintre modificarea nivelurilor adipokinelor la pacienții cu cancer rectal (Wang&col., 2016). Un alt motiv al diferențelor între datele din literatură poate fi legat de heterogenitatea loturilor în ceea ce privește localizarea tumorii, sexul, modificările greutatei corporale, gradul de evoluție al tumorii, asocierea sau absența chimioterapiei.

Modificări ale valorilor adiponectinei după intervenții chirurgicale de extirpare a unor tumori au fost prezentate de către Chelazzi&col(2017) și Yamamoto&col (2016), care constată reduceri semnificative ale nivelurilor de leptină postoperator, comparativ cu cele preoperatorii.

8.5. Concluzii.

- Am remarcat un profil adipokinic particular al pacienților cu cancer rectal în comparație cu pacienții control sănătoși de aceeași vârstă, masă corporală și de același sex.
- Nivelul de leptină a fost mai scăzut în cazul pacienților cu cancer rectal, iar cel de adiponectină a fost mai crescut, posibil ca o adaptare a țesutului adipos la situația critică de boală.
- Stressul indus de intervenția chirurgicală a dus la modificări importante ale secreției de adipokine, care au revenit la valorile de bază în decursul unei săptămâni.
- Secreția adipokinelor la pacienții cu cancer rectal a fost diferită în funcție de gen. Atât nivelurile de leptină cât și de adiponectină au fost mai mari în cazul femeilor decât în cazul bărbaților.
- Corelația dintre nivelul adipokinelor și masa corporală a persistat în cazul bărbaților, dar a devenit nesemnificativă la o săptămână după intervenția chirurgicală în cazul femeilor.
- Analiza de regresie ierarhică a demonstrat prezența unei asocieri importante între leptină și adiponectină doar în cazul femeilor, acest rezultat fiind independent de masa corporală. Relația independentă de masa corporală a celor doi parametri studiați în cazul femeilor ar putea fi explicată de felul în care aceștia interferează cu alte metabolisme.
- Nivelul adiponectinei a fost semnificativ mai mare în cazul femeilor, dar nu și al bărbaților care au slăbit, prin comparație cu pacienți de același sex care nu au avut scădere ponderală.
- Diferențele de răspuns al adipokinelor în situații de stress cronic și acut ar putea găsi aplicabilitate practică în prognosticul evoluției pacienților neoplazici.

CAPITOLUL 9 CONCLUZII GENERALE

- Leptina și adiponectina sunt hormoni secretați de celula adipoasă, cunoscute sub denumirea de adipokine, ce au efecte pleiotrope. Cei doi hormoni sunt corelați cu masa de țesut adipos, așadar cu greutatea corporală. Dacă leptina e corelată pozitiv, adiponectina este corelată negativ. Femeile sănătoase prezintă niveluri mai crescute de leptină și adiponectină decât bărbații sănătoși.
- Procesele inflamatorii, precum inflamația asociată malignității, cât și stress-ul influențează semnificativ secreția acestor adipokine. La rândul lor, adipokinele ar putea avea un efect proinflamator și oncogenic.
- Pacienții cu cancer rectal au un nivel semnificativ mai scăzut de leptină și mai crescut de adiponectină față de pacienții sănătoși. Acest profil adipokinic diferit poate fi o consecință a adaptării organismului la prezența malignității mai curând decât o cauză a acesteia. Similar populației generale, pacientele de sex feminin cu cancer rectal au un nivel adipokinic bazal mai mare decât bărbații cu aceeași afecțiune.
- Intervenția chirurgicală pentru cancer rectal determină modificări acute ale leptinei (creștere) și adiponectinei (scădere) la 24 ore după operație, după care nivelul adipokinic revine la valorile preoperatorii la 7 zile după operație. Această dinamică adipokinică ar putea fi considerată o adaptare la stressul operator. Modificările adipokinice ar putea juca un rol prognostic în evoluția postoperatorie, aplicabilitate insuficient explorată.
- Există diferențe de gen în evoluția postoperatorie a adipokinelor. Nivelul acestora continuă să fie mai mare la femei la orice moment al evaluării postoperatorii. Dacă la bărbați s-a observat o persistență a corelației între nivelul adipokinic și greutatea corporală postoperator, această corelație a dispărut la femei până la o săptămână postoperator. Mai mult, la femei am observat o corelație leptină – adiponectină independentă de greutatea corporală. Această corelație ar putea fi mediată de impactul specific asupra secreției insulinice și metabolismului glucidic. În fine, am observat că nivelul pre- și postoperator de adiponectină a fost semnificativ mai mare la femeile cu cancer rectal care au suferit scădere ponderală semnificativă, dar nu și la bărbați. Această dihotomizare sexuală a modului de evoluție adipokinică postoperatorie ar putea fi cauzată de fondul hormonal diferit precum și de diferențele de compoziție corporală și repartiție a țesutului adipos. Nu am observat influențe ale localizării anatomice a tumorii, a chimio- sau radioterapiei asupra dinamicii adipokinice.
- FGF23 este un important reglator al metabolismului fosfocalcic și osos. Modificările FGF23 au fost atent studiate în situații patologice foarte rare ale metabolismului osos, precum rahitismul hipofosfatic, dar și în modificări frecvent întâlnite, precum hiperparatiroidismul secundar insuficienței renale cronice, dar datele legate de variațiile FGF23 în hiperparatiroidismul primar sunt puține, inconsistente sau conflictuale.
- Am constatat lipsa unei diferențe semnificative ale nivelurilor de FGF23 la pacienții cu hiperparatiroidism primar comparate cu pacienții din populația generală. Spre deosebire de pacientele sănătoase, la pacientele cu hiperparatiroidism primar am constatat un nivel semnificativ mai crescut la paciente postmenopauzale, sugerând o posibilă interferență estrogenică asupra secreției de FGF23 facilitată de excesul de PTH.
- Valorile FGF23 nu au fost modificate semnificativ de paratiroidectomie în studiul nostru. La pacientele noastre cu hiperparatiroidism primar, FGF23 s-a corelat invers cu PTH. Aceste date demonstrează că rolul FGF23 pare a fi atenuat de hiperparatiroidismul primar, iar corelarea sa cu PTH este mai curând un epifenomen decât expresia unei interferențe directe. Diferențele obținute în studiul nostru ar putea fi datorate utilizării unui lot cu hiperparatiroidism primar sporadic, spre deosebire de alte studii, care au investigat într-un studiu transversal un lot mai mic, dar incluzând un număr important de pacienți cu forme familiale de hiperparatiroidism primar.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

- Akingbemi BT. Adiponectin receptors in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013; 114: 317-342.
- Al-Maghrabi JA, Qureshi IA, Khabaz MN. Expression of leptin in colorectal adenocarcinoma showed significant different survival patterns associated with tumor size, lymphovascular invasion, distant metastasis, local recurrence, and relapse of disease in the western province of Saudi Arabia. *Medicine (Baltimore)* 2018 Aug; 97(34): e12052.
- Alexandrova K, Boeing H, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Jansen E, van Duijnhoven FJB, et al. Leptin and soluble leptin receptor in risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Res.* 2012, 72(20): 5328–5337.
- Aloulou N, Bastuji-Garin S, Le Gouvello S et al. Involvement of the leptin receptor in the immune response in intestinal cancer. *Cancer Res* 2009; 68: 9413-9422.
- Byeon JS, Jeong JY, Kim MJ et al. Adiponectin and adiponectin receptor in relation to colorectal cancer progression. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2758-2767.
- Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010 Jul; 21(7): 1125-1135.
- Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, Becatti M, Boddi M, Coppo M, Romagnoli S. Perioperative Levels of Adiponectin and Oxidative Stress in Patients Undergoing Laparoscopic Abdominal Surgery for Cancer. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2017, 16(3): 168–174.
- Chen J, Huang XF. The signal pathways in azoxymethane induced colon cancer and preventive implications. *Cancer Biol Ther* 2009; 8(14): 1313–1317.
- Christen T, Trompet S, Noordam R, van Klinken JB, van Dijk KW, Lamb HJ, et al. Sex differences in body fat distribution are related to sex differences in serum leptin and adiponectin. *Peptides.* 2018; 107:25–31.
- De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2): CD006041.
- Erkasap N, Ozkurt M, Erkasap S, Yasar F, Uzuner K, Ihtiyar E, et al. Leptin receptor (Ob-R) mRNA expression and serum leptin concentration in patients with colorectal and metastatic colorectal cancer. *Br J Med Biol Res.* 2013, 46: 306–310.
- Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015, 36(7): 461– 470.
- Flood DM, Weiss NS, Cook LS et al. Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control (CCC)* 2000; 11(5):403–411.
- Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20; 23(24):5644-50.
- Gialamas SP, Petridou ET, Tseleni-Balafouta S, Spyridopoulos TN, Matsoukis IL, Kondi-Pafiti A, Zografos G, Mantzoros CS. Serum adiponectin levels and tissue expression of adiponectin receptors are associated with risk, stage, and grade of colorectal cancer. *Metabolism.* 2011 Nov; 60(11):1530-8.
- Guadagni F, Roselli M, Martini F, Spila A, Riondino S, D'Alessandro R, Del Monte G, Formica V, Laudisi A, Portarena I, Palmirotta R, Ferroni P. Prognostic significance of serum adipokine levels in colorectal cancer patients. *Anticancer Res.* 2009 Aug; 29(8):3321-7.
- Gutierrez OM, Smith KT, Barchi-Chung A, et al. (1-34) Parathyroid hormone infusion acutely lowers fibroblast growth factor 23 concentrations in adult volunteers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 791: 139-145.
- Habeeb BS, Kitayama J, Nagawa H. Adiponectin supports cell survival in glucose deprivation through enhancement of autophagic response in colorectal cancer cells. *Cancer Sci* 2011; 102(5): 999-1006.
- Häfner MF, Debus J. Radiotherapy for Colorectal Cancer: Current Standards and Future Perspectives. *Visc Med.* 2016 Jun; 32(3): 172–177.

Hanley AJ, Bowden D, Wagenknecht LE et al. Associations of adiponectin with body fat distribution and insulin sensitivity in nondiabetic Hispanics and African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2665-2671.

Ho GY, Wang T, Gunter MJ et al. Adipokines linking obesity with colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Res* 2012; 72(12): 3029-3037.

Jiang B, Zhang X, Du LL, Wang Y, Liu DB, Han CZ, Jing JX, Zhao XW, Xu XQ. Possible roles of insulin, IGF-1 and IGFBPs in initiation and progression of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 14; 20(6): 1608–1613.

Joshi RK, Lee S-A. Obesity related adipokines and colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014, 15(1): 397–405.

Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl* 2011 Apr; (121): S24-27.

Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010; 152(2): 93-100.

Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1522-7.

Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L et al. Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2007b; 60(8): 902-906.

Koo JH, Leong RW. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan; 25(1):33-42.

Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, et al. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(4): 882-889.

Liu S, Zhou J, Tang W, et al. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 Jul; 291(1): E38-49.

Liu H, Wan D, Pan Z, Cao L, Wu X, Lu Z, Kang T. Expression and biological significance of leptin, leptin receptor, VEGF, CD34 in colorectal carcinoma. *Cell Biochem Biophys*. 2011;60(3):241-4.

Martin A, Liu S, David V, et al. Bone proteins PHEX and DMP1 regulate fibroblastic growth factor Fgf23 expression in osteocytes through a common pathway involving FGF receptor (FGFR) signaling. *FASEB J* 2011; 25: 2551-2562.

McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12; 12:CD008368.

Min X, Lemon B, Tang J et al. Crystal structure of a single-chain trimer of human adiponectin globular domain. *FEBS Lett* 2012; 586(6): 912-917.

Moon HS, Liu X, Nagel JM et al. Salutary effects of adiponectin on colon cancer: in vivo and in vitro studies in mice. *Gut* 2013; 62(4): 561-570.

Mutoh M, Teraoka N, Takasu S et al. Loss of adiponectin promotes intestinal carcinogenesis in Min and wild-type mice. *Gastroenterology* 2011; 140(7): 2000–2008.

Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, Erez O, Kusanovic JP, Gotsch F, Pineles BL, Gomez R, Edwin S, Mazor M, et al. Plasma adiponectin concentrations in non-pregnant, normal and overweight pregnant women. *J Perinat Med*. 2007; 35(6):522-31.

Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartoceanu C, Zalcborg J, Mackay J. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1; 30(31):3827-33.

Nimptsch K, Song M, Aleksandrova K, Katsoulis M, Freisling H, Jenab M, et al. Genetic variation in the ADIPOQ gene, adiponectin concentrations and risk of colorectal cancer—a Mendelian Randomization analysis using data from three large cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(5):419–430.

Otake S, Takeda H, Fujishima S et al. Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16(10): 1252-1257.

Otani K, Kitayama J, Yasuda K et al. Adiponectin suppresses tumorigenesis in Apc(Min)(+/+) mice. *Cancer Lett* 2010; 288(2):177–182.

Paik SS, Jang SM, Jang KS et al. Leptin expression correlates with favorable clinicopathologic phenotype and better prognosis in colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(2): 297-303.

- Riondino S, Roselli M, Palmirotta R et al. Obesity and colorectal cancer: role of adipokines in tumor initiation and progression. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5177-5190.
- Saji F, Shigematsu T, Sakaguchi T, et al. Fibroblast growth factor 23 production in bone is directly regulated by 1(alpha),25-dihydroxyvitamin D, but not PTH. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(5): 1212-1217.
- Saxena A, Chumanevich A, Fletcher E et al. Adiponectin deficiency: role in chronic inflammation induced colon cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(4): 527-536.
- Sharma M, McClung JA, Abraham NG. Adiponectin: A Mediator of Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and the Metabolic Syndrome. In: Aronow WS, McClung JA (eds). *Translational Research in Coronary Artery Disease*. Tokyo: Academic Press, 2016, 33-42.
- Słomian G, Świętochowska E, Malinowska-Borowska J, Kasperczyk S, Rogalska A, Nowak P. Association between chemotherapy and plasma adipokines in patients with colorectal cancer. *Pharmacol Rep*. 2014 Oct;66(5):902-7.
- Song M, Zhang X, Wu K, Ogino S, Fuchs CS, Giovannucci EL, Chan AT. Plasma adiponectin and soluble leptin receptor and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Sep;6(9):875-85.
- Spivacow FR, Palumbo C. Asymptomatic primary hyperparathyroidism in women. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(3):196-200.
- Sung JJ, Lau JY, Goh KL, Leung WK. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol* 2005; 6(11):871–876.
- Tae CH, Kim SE, Jung SA et al. Involvement of adiponectin in early stage of colorectal carcinogenesis. *BMC Cancer* 2014; 14:811.
- Trifan A, Cojocariu C, Sfarti C, Goldiş E, Seicean A, Azoicăi D, Boiculesei LV, Stanciu C. Colorectal cancer in Romania: epidemiological trends. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2006 Jul-Sep;110(3):533-9.
- Uddin S, Hussain AR, Khan OS, Al-Kuraya KS. Role of dysregulated expression of leptin and leptin receptors in colorectal carcinogenesis. *Tumour Biol*. 2014; 35(2): 871–879.
- Wang D, Chen J, Chen H, Duan Z, Xu Q, Wei M, Wang L, Zhong M. Leptin regulates proliferation and apoptosis of colorectal carcinoma through PI3K/Akt/mTOR signalling pathway. *J Biosci*. 2012 Mar; 37(1):91-101.
- Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol* 2016; 8(2): 93-100.
- Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2005, 97(22): 1688–1694.
- Witteveen JE, van Lierop AH, Papapoulos SE, Hamdy NA. Increased circulating levels of FGF23: an adaptive response in primary hyperparathyroidism? *Eur J Endocrinol*. 2012 Jan;166(1):55-60.
- Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma. *Cancer Res*. 2010 Jul 1; 70(13):5430-7.
- Yamamoto H, Maeda K, Arima H, Sonoda H, Shimizu T, Mekata E, Kaida S, Yamaguchi T, Murata S, Miura K, Kadowaki M, Tani M. Perioperative Adiponectin Measurement is Useful for Prediction of Postoperative Infection in Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016, 23(S4): 540–545.