

## Üç Farklı Solid Tümörde Serum Adiponektin Düzeyleri

Banu ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Faruk KUTLUTÜRK<sup>2</sup>, Emel SEZER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Tokat

<sup>2</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Tokat

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Mersin

Bu makaleye yapılacak atf: Öztürk B, Kutlutürk F, Sezer E. Üç farklı solid tümörde serum adiponektin düzeyleri. Türk Diyab Obez 2018;2: 65-71.

### ÖZET

**Amaç:** Klinik çalışmalar adiposit ile ilişkili bir ürün olan adiponektin düzeylerindeki azalmanın meme kanseri, prostat, endometriyal ve kolorektal kanserleri de içeren çeşitli kanserlerle ilişkisi olduğu, in vitro ortamda adiponektinin kanser hücreleri üzerine antiproliferatif ve proapoptotik etkilerini olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada üç farklı kanser (kolorektal, akciğer, mide kanseri) hastalarında adiponektin düzeylerinin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması, adiponektin düzeylerinin vücut kitle indeksi (VKİ), tümör evresi ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 25 kolorektal, 18 akciğer, 18 mide kanseri hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 18 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Olguların tümör özellikleri (evre, grade, cerrahi ve diğer tedaviler) kaydedildi. Olgu ve kontrol grubunun rutin fizik muayene bulguları, hemogram ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi ve analizler yapıldı.

**Bulgular:** Olgu grubu (n=61) yaş ortalaması 64.3±10.6 yıl, kontrol grubunun (n=18) ise 61.8±10 yıldır (p=0.29). Olgu grubunun VKİ ortalaması kontrol grubuna göre düşük saptandı (24.5±4.6 ve 27.8±3.3 kg/m<sup>2</sup>, p=0.002). Olguların serum adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (90.3±23.8 ng/mL karşı 114.8±44.2 ng/mL, p=0.03). En düşük adiponektin düzeyleri akciğer kanserinde 85.6±19.5 ng/mL) saptandı. Kolon ve gastrik kanserde adiponektin düzeyleri sırasıyla 87.7±19.2 ve 98.5±31.6 ng/mL idi. Akciğer ve kolorektal kanserli hastaların serum adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü (sırasıyla p değerleri 0.021 ve 0.020). Akciğer kanserli hastalarda serum adiponektin düzeyleri ile CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Spearman's rho=0.560, p=0.016).

**Sonuç:** Endometrium, meme, prostat, akciğer ve kolorektal gibi çeşitli kanser tiplerinde adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada serum adiponektin düzeylerinin tüm kanserlerde azaldığı, kolorektal ve akciğer kanserli hastalardaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Çalışmamız kanserli hastalarda adiponektin düzeylerinin önemini vurgulamakta ve bu yönde yapılacak çalışmalara ışık tutmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Obezite, Adiponektin, Kolorektal kanser, Gastrik kanser, Akciğer kanseri

## Serum Adiponectin Levels in Three Different Solid Tumors

### ABSTRACT

**Aim:** In the recent clinical trials showed that decreased serum adiponectin levels were associated with several cancer types (breast, prostate, endometrium and colorectal cancers; adiponectin have anti-proliferative and proapoptotic effects on cancer cells, in-vitro. In this study, we aimed to investigate, serum adiponectin levels in the patients with three different cancer types (colorectal, lung and gastric cancer) and healthy controls and the association between BMI, tumor stage and serum adiponectin levels.

**Material and Methods:** A total of 25 CRC, 18 lung, 18 gastric cancer patients and sex and age matched 18 healthy controls were enrolled to study. Tumor characteristics (stage, grade, surgery and other treatments), clinical and laboratory findings were recorded.

DOI: 10.25048/tjdo.2018.173

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Faruk KUTLUTÜRK

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Tokat, Türkiye  
Tel: 0(356) 252 17 00 • E-posta: fkutluturk@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 12.07.2018  
Revizyon tarihi / Revision : 21.07.2018  
Kabul tarihi / Accepted : 27.07.2018

http://turkjod.beun.edu.tr

**Results:** Mean age was  $64.3 \pm 10.6$  years in the whole patient group ( $n=61$ ) and  $61.8 \pm 10$  years in healthy controls. The mean BMI of the case group was lower than that of the control group ( $24.5 \pm 4.6$  kg/m<sup>2</sup> and  $27.8 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.002$ ). Serum adiponectin levels were significantly decreased in the patients ( $90.3 \pm 23.8$  ng/mL vs  $114.8 \pm 44.2$  ng/mL,  $p$ ). Serum adiponectin levels were  $87.7 \pm 19.2$  and  $98.5 \pm 31.6$  ng/mL in the CRC and gastric cancer patients. Compared to healthy controls, serum adiponectin levels were significantly decreased in the lung and CRC patients ( $p$  values 0.021 and 0.020). A significant positive correlation between serum adiponectin and CRP levels in lung cancer patients (Spearman's  $\rho=0.560$ ,  $p=0.016$ ).

**Conclusion:** Previous studies showed that serum adiponectin levels were decreased in several cancer types including breast, prostate, endometrium and colorectal cancers. In this study, serum adiponectin levels were decreased in cancer patients, significantly decreased in the patients with CRC and lung cancer. Our research emphasizes the importance of adiponectin levels in cancer patients and sheds light on the work to be done in this direction.

**Key Words:** Obesity, Adiponectin, Colorectal Cancer, Gastric Cancer, Lung cancer.

## GİRİŞ

Adiponektin, yağ hücrelerinden güçlü bir şekilde eksprese edilen, kompleman faktörlerinden C1q ile homoloji gösteren ve 3. kromozomda kodlanan bir peptid üründür. Adiponektinin, proliferasyon sinyal yollarının düzenlenmesi ve apoptotik yanıtların regülasyonu ile antikarsinojenik bir etkisinin olabileceği bildirilmiştir (1). Adiponektin obezite ilişkili kolorektal kanser gelişimindeki rolü ilgili çalışmalar, adiponektinin epitel doku hücrelerinde tümör gelişimini leptin, NFkB ve JNK sinyal yollarını da içeren birkaç farklı yol aracılığıyla uyardığı ve bu yolla kolon kanserine yol açtığını düşündürmektedir (2-5).

Hızla artan hasta sayısı ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olması nedeniyle kanser, dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Genetik ve çevresel etkenler, sağlıklı yaşam tarzının giderek benimsenmesi gibi çeşitli faktörler kanserin başlıca nedenleri olarak kabul edilmektedir (6,7). Obezite, malignitelerin ortaya çıkmasına ve gelişmesine katkıda bulunan önemli bir faktördür. Obezite sürecinde hormonlar ve büyüme faktörlerindeki değişimler karsinogenezde önemli rol oynamaktadır (8).

Obeziteyi kanser gelişimiyle ilişkilendiren temel mekanizmaların; insülin direnci ve IGF-I sistemi anormallikleri, yağ dokusunun endojen seks hormonlarının biyosentezi ve biyoyararlanımı üzerine etkisi, obezite kaynaklı düşük dereceli kronik sistemik inflamasyon ve adiposit kaynaklı faktörlerin seviyelerindeki değişiklikler olduğu düşünülmektedir (9-11).

Obezlerde azalan adiponektin plazma düzeyi, obezite ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde rol oynamaktadır (tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, kolorektal kanser gibi) (12,13). Adiposit kaynaklı hormonlardan adiponektinin obezite ile kanser ilişkisindeki rolü güncel bir araştırma konusudur (6). Adiponektin, esas olarak beyaz adipoz dokudan salgılanan 224 aminoasitten oluşan ve molekül ağırlığı 30 kDa olan peptid yapıda bir hormondur, adipoz dokuda eksprese olur, belirgin antidiyabetik, antiaterosklerotik, anti inflamatuvar ve anti proliferatif özellikleri vardır (1,2,14,15).

Meme kanseri hastalarında dolaşımdaki adiponektin düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (16) ve bu çalışması sonrası birçok klinik çalışmayla hipoadiponektinin prostat, endometriyal ve kolorektal kanserleri de içeren çeşitli kanserlerle ilişkilendirmiştir (17-20). Li G ve ark (21), düşük serum adiponektin düzeyinin özellikle asyalı kadınlarda premenapozal ve postmenapozal dönemde artmış meme kanseri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. İn vitro ortamda adiponektinin kanser hücreleri üzerine antiproliferatif ve proapoptotik etkilerini olduğu gösterilmiştir (22, 23). Böylece, adiponektinin kanserlerin karsinogenezinde ve progresyonunda önemli bir düzenleyici olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, pankreatik ve hepatosellüler karsinomda değişmeyen veya artmış dolaşımdaki adiponektin düzeyleri de bildirilmiştir (6, 24, 25). Adiponektinin kanserdeki tam rolünün anlaşılması, tümör tanısında ve terapötik stratejisinde yeni bir hedef sunabilecektir. Obezite ve insülin direnci kanser için risk faktörü olmaları, adiponektinin obezite ve insülin direnci üzerinde bilinen etkileri nedeniyle, özellikle meme kanserinde bir anti-kanser ajan rolü oynayabileceği öne sürülmüştür (26).

Obezite de değişen adiponektin düzeylerinin obez hastalardaki artmış kanser riskine katkısının olup olmadığı, olası adiponektin-kanser ilişkisinin tespiti ile adiponektinin bir anti-kanser ajan olarak kullanılıp kullanılmayacağı, kanser hastalarında kötü prognoz için bir gösterge olarak kabul edilip edilemeyeceği gibi konularda birçok araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmada üç farklı kanser (kolorektal, akciğer, mide kanseri) hastalarında adiponektin düzeylerinin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması, adiponektin düzeylerinin vücut kitle indeksi, tümör evresi ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Onkoloji kliniğinde takip edilen 25 kolorektal, 18 akciğer, 18 mide kanserli olgu ve yaş ve cinsiyet uyumlu 18 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Diyabeti, karaciğer veya böbrek yetmezliği,

herhangi bir sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların tümör özellikleri (evre, grade, cerrahi ve diğer tedaviler) kaydedildi. Olgu ve kontrol grubunun rutin fizik muayene bulguları, hemogram ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksi hesaplandı. Açlık serum örnekleri alınarak adiponektin düzeyleri human adiponektin ELISA kitleri ile ölçüldü.

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için etik kurul onayı alındı (13-KAEK-224).

### İstatistik Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 18 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenleri normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Kontrol ve olgu grupları arasındaki serum adiponektin, CRP, VKİ ortalamaları arasındaki farklar tek yönlü ANOVA testi ile kıyaslandı. Serum adiponektin ve diğer değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman/Pearson korelasyon testleri ile incelendi. Hesaplanan p değeri 0.005'in altında anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Olgu grubu (n=61, 18 kadın, 43 erkek) yaş ortalaması 64.3±10.6 yıl (36-82 yıl), kontrol grubunun (n=18, 5 kadın, 13 erkek) ise 61.8±10 yıl (43-81 yıl) idi (p=0.29). Olgu ve kontrol gruplarının VKİ ortalamaları sırasıyla 24.5±4.6 kg/m<sup>2</sup> ve 27.8±3.3 kg/m<sup>2</sup> idi (p=0.002). Olgu gruplarından akciğer ve gastrik kanserli hastaların VKİ ortalamaları sağlık kontrollerden düşük bulundu (sırasıyla p değerleri 0.022 ve 0.013) (Tablo 1).

Hastaların serum adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (90.3±23.8 ng/mL karşın 114.8±44.2 ng/mL, p). Tümör gruplarına göre ayrı ayrı analizler yapıldığında, en düşük adiponektin düzeyleri akciğer kanserinde (85.6±19.5 ng/mL) saptandı. Kolon ve gastrik kanserde adiponektin düzeyleri sırasıyla 87.7±19.2 ve 98.5±31.6 ng/mL idi (Tablo 2).

Akciğer ve kolorektal kanserli hastaların serum adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü (sırasıyla p değerleri 0.021 ve 0.020).

Olgu gruplarında serum adiponektin düzeylerinin yaş, VKİ, tümör evresi, CRP düzeyleri arasında korelasyon analizleri yapıldı. Akciğer kanserli hastalarda serum adiponektin düzeyleri ile CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Spearman's rho=0.560, p=0.016).

**Tablo 1:** Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol, n=18	Akciğer, n=18	Kolorektal, n=25	Gastrik, n=18	P
Yaş, (yıl, ±)	61,8±10	68,4±8,5	60,4±11,4	65,6±10	0,15
Cins, n (%)					
Kadın [18(%29)]	13(72,2)	2(11,1)	9(36)	7(38,9)	0,003*
Erkek [43(%71)]	5(27,8)	16(89,9)	16(96)	11(61,1)	
VKI, (kg/m <sup>2</sup> )	27,8±2,3	23,6±3,7	26,3±4,9	23,3±4,3	0,005*
Evre, n(%)					
Evre 2	-	1(5,6)	4(17,4)	2(12,5)	
Evre 3	-	7(38,9)	3(13)	4(25)	0,37
Evre 4	-	10(55,6)	16(69,6)	10(62,5)	
Histopatoloji, n(%)					
Skumöz	-	11(68,8)	0(0)	1(5,9)	
Adeno	-	2(12,5)	25(100)	15(88,2)	<0,001*
Küçük hücreli/nöroendokrin	-	3(18,8)	0(0)	1(5,9)	
Grade, n(%)					
Grade 1	-	0(0)	6(25)	1(6,3)	
Grade 2	-	0(0)	8(33,3)	5(31,3)	0,16
Grade 3	-	6(100)	10(41,7)	10(62,5)	

\*p<0.05, VKİ; vücut kitle indeksi.

**Tablo 2:** Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar parametreleri

	Kontrol n=18	Akciğer n=18	Kolorektal n=25	Gastrik n=18	P
Adiponektin, ng/mL	114,8±44,2	85,7±19,5	87,7±19,2	98,5±31,6	0,12*
CRP, mg/L	11,4±19,7	54,1±55,3	31,4±49,4	69,4±72	0,06
LDH, U/L	204,4±36	257,4±147,6	352,3±346,8	290,7±231,9	0,24
Serumalbumin, mg/dL	3,9±0,5	3,8±0,3	3,8±0,6	3,6±0,5	0,008*
Hemoglobin, gr/dL	13,1±1,4	12,6±1,5	11,3±1,8	11,3±1,7	0,001*
Lökosit, x10 <sup>3</sup>	6,6±1,4	9,9±3,1	8,2±3	9,8±4	0,006*
Trombosit, x10 <sup>3</sup>	226,3±58	305,7±95,8	363,8±180	357,9±159	0,009*
CEA, ng/mL	-	24,5±48,8	204,8±336,7	122,1±330,5	0,42

\*p<0,05, CRP; C-reaktif protein, LDH; Laktat dehidrojenaz, CEA; Karsinoembriyoneik antijen.

## TARTIŞMA

Adiponektin düzeyleri, mide kanserinde tümör evresi arttıkça azalma eğiliminde olması ve düşük adiponektin düzeyi kolorektal kanserde kötü prognozun bağımsız göstergesi olduğunu bildiren çalışmalar, adiponektinin sadece kanser riski ile ilişkili olmadığını, aynı zamanda tümör ilerlemesi ile de ilişkili olduğunu göstermektedir (6,27,28).

Bu çalışmada serum adiponektin düzeylerinin tüm kanserlerde azaldığı, kolorektal ve akciğer kanserli hastalardaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Endometriyum, meme, prostat, akciğer ve kolorektal gibi çeşitli kanser tiplerinde adiponektin düzeyleri araştırılmıştır (29-31). Çin'de yapılan bir çalışmada erkek hastalarda azalmış adiponektin düzeyinin artmış kolon kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Adiponektin eksikliğinin hayvan modellerinde inflamasyon ilişkili kolon kanser gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (32). Gulcelik ve ark (33) tarafından meme ve kolon kanserli hastalarda sağlıklı kontrollere göre adiponektin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Kerenidi ve ark. (34) akciğer kanserli hastalarda adiponektin düzeyinde artış olduğunu ancak adiponektin düzeylerinin klinik özellikler ve tedavi yanıtı ile ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Gastrik kanserlerde adiponektin reseptör ekspresyonu arttığı bildirilmiştir (30). Farklı kanser türleri ile adiponektin arasındaki inceleyen bu çalışmalar, adiponektinin çoğu kanser türünde azalsa da bunun her kanser için geçerli olmadığını, bazı kanser türlerinde kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Wei T ve ark. (6) farklı kanser türlerinde yapılmış olan 107 çalışmayı kapsayan metanalizlerinde düşük adiponektin düzeylerinin daha yüksek kanser riski ile ilişkili olduğunu

göstermiştir. Heterojenitenin varlığına rağmen, hastalar ve kontroller arasındaki adiponektin düzeylerinin eşitsizliği, adiponektinin, kanserlerin erken tespiti için bir biyobelirteç olarak hizmet etme potansiyelini ortaya koymaktadır. Anormal adiponektin sekresyonu, tümör evresi, metastaz ve genel prognoz ile ilişkilidir. Başka metaanalizlerde, daha düşük adiponektin düzeylerinin daha yüksek meme kanseri, kolorektal kanser ve kolorektal adenoma riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (6, 35,36).

İngiltere'de yeni kanser tanısı alanların yaklaşık %10'unun kolorektal kanser olduğu ve kanser ölüm sıralamasında 2. sırayı aldığı, son 10 yılda ise Asya toplumlarında da insidansının arttığı ve tüm dünyada en yaygın malignansilerden olduğu bilinmektedir (3, 12).

Obezite ile kolorektal kanser arasında bir ilişki olduğu bilinse de altında yatan mekanizma henüz tam olarak açıklanamamıştır. Adiponektinin antikanserojen aktivitesi vardır ve obez bireylerde adiponektin plazma konsantrasyonu belirgin şekilde azalır. Yapılan çalışmalarda adiponektin reseptörlerinin (Adipor1 ve Adipor2) adenokarsinomlarda normal dokulara kıyasla fazla miktarda eksprese edildiği, aynı zamanda bu hastalarda adiponektin serum seviyesinin de artış gösterdiği (25), ayrıca serum adiponektin seviyesinin ve adiponektin reseptörlerinin ekspresyon düzeylerinin kolorektal kanser gelişimi ve evresiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (3-5, 37). Bu nedenlerle adiponektin son zamanlarda obezite ile ilişkili kolorektal karsinogenez gelişimi mekanizmasında rol alabileceği düşünülen popüler bir moleküldür.

Adiponektinin insülin direnci ile ilişkisi, obezitenin kolorektal kanser riski ile ilişkisini destekler ve adiponektin düzeylerinin kolorektal kanser riski ile ters ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar, adiponektin yolağının kolorektal karsinogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir



(38-43). Adiponektin yolağının genleri ile kolorektal kanser riski arasındaki ilişki, çok merkezli bir vaka kontrol çalışmasında bildirilmiştir (44). Kaklamani ve ark (44), adiponektin genindeki (ADIPOQ) kolorektal kanser riskinde azalma ile ilişkili tek bir nükleotid polimorfizmini (SNP, rs266729) tanımlamışlardır. Ancak, sonraki çalışmalar Kaklamani'nin bulgularını desteklememiştir (5, 36, 45). Song ve ark. (46), kolorektal kanser ile adiponektin genetik varyantları arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, adiponektin ve kolorektal kanser riski ile ilgili bilinen SNP'ler arasındaki bağlantıyı tespit edememişlerdir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kolorektal kanserde adiponektin düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte, çalışmaların çoğu az sayıda hasta ile yapıldığı için, özellikle de kontrollü prospektif çalışmalar da dahil olmak üzere, düşük adiponektin ve kolorektal tümörler arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için geniş çaplı bir çalışmalara ihtiyaç vardır.

Petridou ve ark (47) tarafından yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında, serum adiponektinin akciğer kanserli hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı olmadığı, ancak ilerlemiş hastalık evresi olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu, bu da adiponektinin akciğer kanserinde kötü prognoz için potansiyel bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir çalışma serum adiponektinin akciğer kanseri riskinin temel bir göstergesi olmadığını, insülin direncinin, antropometrik ve yaşam tarzı değişkenlerini ve metabolik parametreleri dikkate alarak akciğer kanseri için anlamlı bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (48). Serum adiponektin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada 101 ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri hastasıyla 51 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir farklılık olmadığı, genel sağkalım için öngörü parametresi olarak kullanılamayacağı bildirilmiştir (49).

Çalışmamızda akciğer kanserlerinde de VKİ'den bağımsız olarak serum adiponektin düzeyleri azalmış olarak bulundu. Adiponektin düzeylerindeki bu azalmanın, literatüre uyumlu olarak hastalarımızın çoğunluğunun ileri evre akciğer kanseri olmasının etkili olduğu düşünüldü.

Plazma adiponektin düzeyleri, mide kanserli hastalarda, sağlıklı kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuş, ayrıca mide kanseri progresyonunda tümör boyutu, invazyon derinliği ve tümör metastazları ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir (9, 27). Japonya'da yapılan bir retrospektif çalışmada, özellikle erken evre mide kanseri hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük adiponektin düzeylerinin bulunurken (50), diğer vaka-kontrol çalışmasında ise olgu ve kontroller arasında benzer adiponektin düzeyleri olduğu saptanmış ve tümör dokusu, invazyon ile serum adiponektin ilişkisi bulunmamıştır (51,

52). Çalışmamız da gastrik kanserli hastalarda adiponektin değerleri konrole göre daha düşüktü ancak bu düşüklük kolorektal ve akciğer kanseri kadar belirgin değildi.

Dolaşımdaki adiponektin seviyeleri, inflamatuvar, diyet, hormonal, genetik ve ilaç dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenir (53,54). Malignitelerde azalmış adiponektin düzeyleri için olası açıklamalardan biri, kanser hastalarının sürekli inflamatuvar durumunun, adiposit hücre transformasyonu ve translasyonunu adiponektin transkripsiyonunu ve translasyonunu baskıladığı bildirilen TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmasına yol açmasıdır (6, 28, 55).

Çalışmamızın kısıtlı tarafı hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Çalışmamız daha önceki çalışmaları destekler sonuçlar vermiş ve her üç solid kanser türünde adiponektinin düzeylerinin azaldığını göstermiştir. Çalışma bulgularımız ve güncel literatür bilgileri adiponektinin kanser tanı ve takibinde rutin bir klinik gösterge parametresi olarak kullanılması için yeterli kanıt olmadığını göstermektedir. Çalışmamız kanserli hastalarda adiponektin düzeylerinin önemini vurgulamakta ve bu yönde yapılacak çalışmalara ışık tutmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Perrier S, Jardé T. Adiponectin, an anti-carcinogenic hormone? A systematic review on breast, colorectal, liver and prostate cancer. *Curr Med Chem*. 2012;19:32:5501-12.
2. Mamur BA, Akbaş E, Çolak T, Türkmenoğlu MÖ, Seyit H, Sungur MA. Relationship between adiponectin and adiponectin receptor 1 gene polymorphisms with colorectal cancer. *J Clin Exp Invest* 2014;5:4:572-6.
3. Byeon JS, Jeong JY, Kim MJ. Adiponectin and adiponectin receptor in relation to colorectal cancer progression. *Int J Cancer* 2010;127:2758-67.
4. Ye Qiong Xu, Bangshun He, Yuqin Pan. The roles of ADIPOQ genetic variations in cancer risk: evidence from published studies. *Mol Biol Rep* 2013;40:1135-44.
5. Carvajal-Carmona LG, Spain S, Kerr D. Common variation at the adiponectin locus is not associated with colorectal cancer risk in the UK. *Human Mol Gen* 2009;18:1889-92.
6. Wei T, Ye P, Peng X, Wu LL, Yu GY. Circulating adiponectin levels in various malignancies: An updated meta-analysis of 107 studies. *Oncotarget*. 2016;26;7:30:48671-91.
7. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132:1133-45.
8. Trevellin E, Scarpa M, Carraro A, Lunardi F, Kotsafti A, Porzionato A, Saadeh L, Cagol M, Alfieri R, Tedeschi U, Calabrese F, Castoro C, Vettor R. Esophageal adenocarcinoma and obesity: peritumoral adipose tissue plays a role in lymph node invasion. *Oncotarget*. 2015; 6:11203-15.

9. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: A review of current evidence. *Endocr Rev.* 2012;33:4:547-94.
10. Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev* 2011;32:550-70.
11. Van Kruijsdijk RC, Van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: The role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2569-78.
12. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Vees A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:10:2450-7.
13. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K, Hartwig F, Heintze U, Janke J. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes.* 2003;52:4:942-7.
14. Viengchareun S, Zennaro M, Pascual L, Lombes M. Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett* 2002;532:345-50.
15. Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: A new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Med Clin (Barc)* 2005;124:388-95.
16. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, Noguchi S. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2003; 9:5699-704.
17. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology.* 2005;65:1168-1172.
18. Gu C, Qu Y, Zhang G, Sun L, Zhu Y, Ye D. A single nucleotide polymorphism in ADIPOQ predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy in localized prostate cancer. *Onco-target.* 2015; 6:32205-11.
19. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slo-movitz BM, Bray MS, Gershenson DM, Lu KH. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer.* 2006; 106:2376-81.
20. Fukumoto J, Otake T, Tajima O, Tabata S, Abe H, Mizoue T, Ohnaka K, Kono S. Adiponectin and colorectal adenomas: self defense forces health study. *Cancer Sci.* 2008; 99:781-6.
21. Gu L, Cao C, Fu J, Li Q, Li DH, Chen MY. Serum adiponec-tin in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(29):e11433.
22. Dieudonne MN, Bussiere M, Dos Santos E, Leneuve MC, Gi-udicelli Y, Pecquery R: Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 345:271-9.
23. Zhang L, Wen K, Han X, Liu R, Qu Q: Adiponectin media-tes antiproliferative and apoptotic responses in endometrial carcinoma by the AdipoRs/AMPK pathway *Gynecol Oncol.* 2015;137:311-20.
24. Pezzilli R, Barassi A, Corsi MM, Morselli-Labate AM, Campa-na D, Casadei R, Santini D, Corinaldesi R, D'Eril GM. Serum leptin, but not adiponectin and receptor for advanced glycati-on end products, is able to distinguish autoimmune pancrea-titis from both chronic pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:93-9.
25. Chen MJ, Yeh YT, Lee KT, Tsai CJ, Lee HH, Wang SN. The promoting effect of adiponectin in hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2012;106:181-7.
26. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *British Journal of Cancer.* 2006;94:9:1221-5.
27. Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K and Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:466-72.
28. Ferroni P, Palmirotta R, Spila A, Martini F, Raparelli V, Fossile E, Mariotti S, Del Monte G, Buonomo O, Roselli M, Guadagni F. Prognostic significance of adiponectin levels in non-metas-tatic colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2007;27:483-9.
29. Chen MW, Ye S, Zhao LL, Wang SY, Li YX, Yu CJ, Xie HJ, Wang YM. Association of plasma total and high-molecu-lar-weight adiponectin with risk of colorectal cancer: an obser-vational study in Chinese male. *Med Oncol.* 2012;29:5:3129-35.
30. Shin E, Park DJ, Kim HH, Won NH, Choe G, Lee HS. Adipo-nectin receptor expression in gastric carcinoma: implications in tumor development and progression. *J Cancer Res Clin On-col.* 2013;139:4:709-18.
31. Izadi V, Farabad E, Azadbakht L. Serum adiponectin level and different kinds of cancer: A review of recent evidence. *ISRN Oncol.* 2012;2012:982769.
32. Saxena A, Chumanevich A, Fletcher E, Larsen B, Lattwein K, Kaur K, Fayad R. Adiponectin deficiency: Role in chronic inflammation induced colon cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:4:527-36.
33. Gulcelik MA, Colakoglu K, Dincer H, Dogan L, Yenidogan E, Gulcelik NE. Associations between adiponectin and two different cancers: Breast and colon. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:1:395-8.
34. Kerenidi T, Lada M, Tsaroucha A, Georgoulas P, Mystridou P, Gourgoulanis KI. Clinical significance of serum adipokines levels in lung cancer. *Med Oncol.* 2013;30:2:507.
35. Ye J, Jia J, Dong S, Zhang C, Yu S, Li L, Mao C, Wang D, Chen J, Yuan G. Circulating adiponectin levels and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2014;23:158-65.
36. An W, Bai Y, Deng SX, Gao J, Ben QW, Cai QC, Zhang HG, Li ZS. Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21:126-33.
37. Vetvik KK, Sonerud T, Lindeberg M. Globular adiponectin and its downstream target genes are up-regulated locally in human colorectal tumors: ex vivo and in vitro studies. *Metab Clin Exp* 2014;63:672-81.

38. Gornick MC, Rennert G, Moreno V, Gruber SB. Adiponectin gene and risk of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011;105:4:562-4.
39. 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;97:1688-94.
40. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 31 studies with 70 000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16: 2533-47.
41. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 2007;8: 395-408
42. Fenton JI, Birmingham JM, Hursting SD, Hord NG. Adiponectin blocks multiple signaling cascades associated with leptin-induced cell proliferation in *Apc Min/+* colon epithelial cells. *Int J Cancer* 2008;122:2437-45.
43. Williams CJ, Mitsiades N, Sozopoulos E, Hsi A, Wolk A, Nifli AP, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:289-99.
44. Kaklamani VG, Wisinski KB, Sadim M, Gulden C, Do A, Offit K, Baron JA, Ahsan H, Mantzoros C, Pasche B. Variants of the adiponectin (*ADIPOQ*) and adiponectin receptor 1 (*ADIPOR1*) genes and colorectal cancer risk. *JAMA* 2008;300:1523-31.
45. Pechlivanis S, Bermejo JL, Pardini B, Naccarati A, Vodickova L, Novotny J, Hemminki K, Vodicka P, Forsti A. Genetic variation in adipokine genes and risk of colorectal cancer. *Eur J Endocrinol* 2009;160: 933-40.
46. Song M, Gong J, Giovannucci EL, Berndt SI, Brenner H, Chang-Claude J, Curtis KR, Harrison TA, Hoffmeister M, Hsu L, Jiao S, Le Marchand L, Potter JD, Schoen RE, Seminara D, Slattey ML, White E, Wu K, Ogino S, Fuchs CS, Hunter DJ, Tworoger SS, Hu FB, Rimm E, Jensen M, Peters U, Chan AT. Genetic variants of adiponectin and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2015;1;137:154-64.
47. Petridou ET, Mitsiades N, Gialamas S, Angelopoulos M, Skalkidou A, Dessypris N, Hsi A, Lazaris N, Polyzos A, Syrigos C, Brennan AM, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS. Circulating adiponectin levels and expression of adiponectin receptors in relation to lung cancer: two casecontrol studies. *Oncology* 2007;73:261-9.
48. Petridou ET, Sergentanis TN, Antonopoulos CN, Dessypris N, Matsoukis IL, Aronis K, Efremidis A, Syrigos C, Mantzoros CS. Insulin resistance: An independent risk factor for lung cancer? *Metabolism* 2011;60:1100-6.
49. Karapanagiotou EM, Tsochatzis EA, Dilana KD, Tourkantonis I, Gratsias I, Syrigos KN. The significance of leptin, adiponectin, and resistin serum levels in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2008;61:391-7.
50. Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, Furuta K, Gotoda T, Kaitai H, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Adipocytokine levels in gastric cancer patients: resistin and visfatin as biomarkers of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2009;44:685-90.
51. Seker M, Bilici A, Sonmez B, Ustaaliođlu BB, Gumus M, Gozu H, Sargin M, Orcun A, Gezen C, Eser M, Bildik N, Salepci T. The association of serum adiponectin levels with histopathological variables in gastric cancer patients. *Med Oncol* 2010;27:1319-23.
52. Seker M, Bilici A, Guler DO, Ustaalioglu BB, Gozu H, Erkal FY, Sonmez B, Karaduman M, Kefeli U, Yildirim E, Salepci T, Gumus M. Tissue and serum adiponectin levels in patients with gastric cancer: Are there any correlations between adiponectin levels and histopathological variables? *Hepatogastroenterology* 2011;58:1841-6.
53. Bauche IB, Ait El Mkađem S, Rezsóhazy R, Funahashi T, Maeda N, Miranda LM, Brichard SM. Adiponectin downregulates its own production and the expression of its AdipoR2 receptor in transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 345:1414-24.
54. Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu FB. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care*. 2005;28:1022-28.
55. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002;8:731-7.

