



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
VICTOR BABEȘ | TIMIȘOARA

Anexa 8

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Departamentul VII Medicină Internă II**

Roman Deiana Sorina



**PREDICTORS FOR TREATMENT SUCCESS IN
PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL
CANCER AND DIABETES MELLITUS**

REZUMAT

Conducător științific

PROF. DR. TIMAR ROMULUS ZORIN

**Timișoara
ANUL**

Consiliul pentru Studii Universitare de Doctorat

P-ța Eftimie Murgu nr. 2, Timișoara,
cod 300041, România

Tel: (40)256204250, int 1422

Email: doctorat@umft.ro

www.umft.ro

Atât diabetul zaharat cât și cancerul reprezintă două dintre cele mai frecvente și severe boli cronice la nivel mondial. Datorită acestui fapt, efectele reciproce, indiferent cât de minore, pot avea un impact semnificativ.

Studiile epidemiologice au arătat faptul că riscul de a dezvolta cancer este mai crescut la persoane care au diabet zaharat. Tipurile de cancer cunoscute a fi mai adesea asociate diabetului zaharat includ cancerul de sân, colon și cel hepatic. Unele dintre mecanismele implicate în patogeneza diabetului zaharat, precum și unele caracteristici întâlnite la pacienții cu această boală au un impact semnificativ asupra riscului de a dezvolta cancer. Dintre aceste mecanisme, hiperinsulinemia a fost incriminată ca fiind un factor favorizant al apariției cancerului, prin efectul anabolic și mitogen al insulinei, efect exercitat la nivelul celulelor maligne prin mecanisme de la nivelul receptorilor de insulină și de la nivel de post-receptor. Alte ipoteze asupra mecanismelor implicate vizează tranzitul intestinal încetinit și nivelul crescut de acizi biliari prezent în scaun.

A zecea ediție a Atlasului Federației Internaționale a Diabetului (IDF) prezintă date referitoare la prevalența diabetului zaharat, numărul persoanelor care prezintă această patologie fiind în continuă creștere și reprezentând una dintre cele mai mari provocări la nivel mondial, impactând în mod direct sănătatea și calitatea vieții individului, având răsunet în familiile pacienților și, în final, învăluind societăți întregi.

Estimările privind numărul de persoane care de vârstă adultă (între 20 și 79 ani) care prezintă diabet zaharat în anul 2021 au fost în jurul valorii de 537 de milioane, o valoare semnificativ crescută comparativ cu predicțiile anului 2019 care estimau pentru anul 2021 un număr de 463 de milioane de cazuri. De asemenea, există un număr de 541 de milioane de persoane care aveau prediabet în anul 2021, prezentând astfel un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat tip 2 în viitor. În plus, aproximativ 240 de milioane de adulți (adică aproape 1 din 2) care au diabet zaharat sunt nediagnosticați.

În rândul populației din România cu vârste cuprinse între 20 și 79 de ani, studiul PREDATORR a identificat un procent de 11.6% de persoane cu diabet zaharat și de 16.5% cu prediabet. O prevalență mai crescută a diabetului zaharat a fost întâlnită în rândul genului masculin, în timp ce prediabetul a fost mai prevalent la genul feminin. Principalele caracteristici întâlnite la persoanele cu diabet zaharat au fost: un nivel mai scăzut de educație, obezitatea abdominală sau generalizată și dislipidemia. Conform Casei Naționale de Asigurări de Sănătate (CNAS), există un număr de 782.430 de persoane cu diabet zaharat care sunt incluse în Programul Național de Diabet.

Cancerul reprezintă una dintre cele mai importante cauze de deces la nivel mondial, afectând atât țările dezvoltate, cât și țările în curs de dezvoltare. Numărul de cazuri de cancer este în continuă creștere ca urmare atât a îmbătrânirii populației, cât și din

cauza prevalenței crescute a factorilor de risc pentru cancer. Cei mai comuni factori incriminați în apariția cancerului sunt consumul de tutun, supraponderea și activitatea fizică redusă. S-a observat că țările mai puțin dezvoltate au început să le depășească pe cele dezvoltate prin raportare la numărul de cazuri noi de cancer (57%) și la mortalitate (65%). În anul 2012, Globocan a estimat o creștere a incidenței cancerului la persoanele cu vârste de până la 75 de ani de 4.3% în țările dezvoltate, în timp ce în țările mai puțin dezvoltate procentul este de doar 1.6%. Această diferență poate să se datoreze unei diferențe în prezența factorilor de risc, disponibilității procedurilor de screening, alocării de fonduri și disponibilității mijloacelor terapeutice.

În România, Globocan 2020 a estimat că numărul cazurilor noi de cancer se afla în jurul valorii de 98.886, numărul de decese datorate cancerului în jurul valorii de 54.486, riscul de a dezvolta cancer înainte de vârsta de 75 de ani era de aproximativ 26.9%, iar riscul de deces înainte de vârsta de 75 de ani era de 14.6%. Referitor la cele mai frecvente tipuri de cancer, în ordinea frecvenței la genul feminin sunt întâlnite cancerul de sân, colorectal, cervical, pulmonar și uterin, în timp ce la bărbați sunt întâlnite cancerul pulmonar, de prostată, colorectal, de vezică și cel de stomac.

Globocan a estimat că în anul 2020 au existat un număr de 1.931.590 de cazuri noi de cancer colorectal. Riscul de a dezvolta cancer colorectal pe parcursul vieții este de 4% în cazul genului feminin (1 în 25 de femei), iar în cazul genului masculin procentul este unul ușor mai crescut, de aproximativ 4.3% (1 în 23 de bărbați).

În cazul femeilor, cancerul colorectal este al doilea cel mai frecvent tip de cancer nou diagnosticat, după cancerul de sân, în anul 2020 existând un număr de 865.630 cazuri nou diagnosticate în rândul acestora, constituind 9.4% din totalul de cazuri nou diagnosticate de cancer.

În cazul bărbaților, cancerul colorectal ocupă poziția a treia, reprezentând 10.6% din totalul cazurilor nou diagnosticate de cancer, după cancerul pulmonar care ocupă prima poziție (14.3%) și cel de prostată care ocupă cea de-a doua poziție (14.1%).

În ceea ce privește prevalența, pe o perioadă de 5 ani în rândul populației de gen feminin, cancerul colorectal s-a situat pe locul doi după cancerul de sân, cu procente de 9.3% și 30.3%, respectiv. În populația de gen masculin, prevalența cancerului colorectal a fost mai crescută decât la genul feminin, (11.5% vs. 9.3%), deși a ocupat de asemenea a doua poziție după cancerul de prostată (20%), depășind considerabil numărul de cazuri de cancer pulmonar (6.4%), aflat pe poziția a treia.

În cel mai recent raport privind țara noastră, cancerul colorectal a fost identificat ca fiind cel mai frecvent întâlnit tip de cancer nou diagnosticat, reprezentând 12.938 de cazuri (13.1%) din totalul de 98.886, depășind numărul de cazuri de cancer pulmonar (12.3%) cu aproape un punct procentual.

În populația de gen feminin din România cancerul colorectal a fost al doilea cel mai frecvent tip de cancer diagnosticat (11.8%), după cel de sân (26.9%). În cadrul populației de gen masculin, cancerul colorectal a ocupat poziția trei (14.1%), după cancerul pulmonar (16.8%) și cel de prostată (14.9%).

PAF este acronimul pentru population attributable factor, un indice calculat în dependență de alte variabile pentru a determina magnitudinea impactului acestora asupra unei patologii. Într-un studiu publicat în Lancet Diabetes and Endocrinology, cercetătorii au calculat PAF al cancerului dependent de obezitate și diabet zaharat. Rezultatele au arătat că 5.7% din toate cazurile noi de cancer din anul 2012 au fost legate de efecte conexe ale obezității și diabetului zaharat. În urma unei sub-analize a celor mai frecvente 12 tipuri de cancer având corelații cunoscute cu adipozitatea, printre care și cancerul colo-rectal, și șase tipuri de cancer cu corelații cunoscute cu diabetul zaharat (printre care și cancerul colo-rectal), rezultatele au dovedit că un procent cuprins între 13.5% și 15.3% dintre cancere sunt datorate efectelor conexe ale obezității și diabetului zaharat.

Cașexia este întâlnită în până la 60% dintre pacienții cu cancer. Atât mortalitatea, cât și morbiditatea cresc semnificativ în cazurile care asociază cașexie, în timp ce complicațiile chirurgicale care apar la acești pacienți sunt mai numeroase. Mai mult decât atât, s-a dovedit că acest sindrom reduce semnificativ calitatea vieții pacienților cu cancer, duce la o scădere a eficacității tratamentului chimioterapic și la creșterea toxicității acestuia. Conform unui studiu publicat în 2014, între 50% și 80% dintre pacienții cu cancer prezentau și cașexie, ducând la o mortalitate legată de cancer de 20% și fiind responsabilă de 80% din rata de mortalitate.

Cașexia apărută în cancer duce la o pierdere de țesut adipos și, în mod definitoriu, la pierderea de țesut muscular scheletal. Adesea pacienții care au cancer își pierd apetitul și își reduc aportul alimentar, două elemente care împreună cu un catabolism intens indus de cancer duc la o scădere ponderală semnificativă. Sunt făcute eforturi pentru a compensa scăderea ponderală anterior menționată prin suport nutrițional convențional, până în prezent această abordare dovedind eficacitate limitată.

Prevenția cancerului colorectal reprezintă una dintre cele mai importante măsuri destinate controlului poverii globale cauzate de acesta, astfel măsurile referitoare la stilul de viață trebuie implementate pentru a asigura atingerea acestui deziderat.

Prognosticul cancerului colorectal este influențat de regimul de chimioterapie instituit, de intervențiile chirurgicale și de intervențiile asupra stilului de viață. Activitatea fizică, o dietă sănătoasă de tipul celei Nordice sau Mediteraneene au dovedit a avea un efect protectiv, în timp ce o creștere a ratelor de recidivă și o mortalitate mai crescută a fost observată la pacienții cu cancer colorectal stadiul III care aveau un IMC mai crescut, o dietă Vestică tipică și un consum mai crescut de alimente cu indice glicemic înalt.

Incidența cancerului colorectal este semnificativ influențată de dietă, consumul de carne roșie fiind îndeosebi asociat cu un risc crescut de dezvoltare a bolii, spre deosebire de o dietă cu un aport bogat în fructe și legume, precum dieta Mediteraneană.

În principal, dieta Mediteraneană este caracterizată de un conținut scăzut de grăsimi saturate, subliniind includerea de surse de proteine slabe, grăsimi nesaturate provenite din pește sub forma acizilor grași polinesaturați și a cerealelor integrale ca sursă de fibre. Mai mult decât atât, numeroasele porții de fructe și legume și în special de nuci și semințe sunt reprezentative pentru acest tip de dietă.

Una dintre componentele alimentației care a primit din ce în ce mai multă atenție datorită capacității sale de a îmbunătăți sănătatea generală și de a reduce mortalitatea datorată unei varietăți de patologii a fost cea a nucilor și semințelor. Independent de capacitatea lor de a reduce incidența bolilor cardiovasculare și mortalitatea în cadrul acestora, există o nișă de cercetare în plină expansiune axată pe investigarea proprietăților nucilor și semințelor de a preveni malignitatea.

Este bine-cunoscut faptul că nucile dețin proprietăți antioxidante și anticarcinogene datorită conținutului lor ridicat de tocoferol, alături de concentrațiile de fitosteroli, minerale și acid folic. Proprietățile anticancerigene ale nucilor s-ar putea datora și elagitaninurilor și urolitinelor, deși mecanismul exact prin care acestea acționează este necunoscut în prezent. Atât elagitaninurile cât și urolitinele au fost descoperite a inhiba proliferarea celulelor canceroase, în special în cazurile de cancer de colon, efectul fiind proporțional cu doza utilizată. Cele două mecanisme prin care compușii fitochimici întâlniți în nuci pot să își exercite acțiunea sunt prin comportarea ca agenți de blocare ce inhibă inițierea tumorală, precum indol-3-carbinolul, acidul elagic și flavonoidele sau prin comportarea ca agenți de inhibiție, inhibând progresia tumorală, precum inozitol penta-/hexakinfosfatul, resveratrolul și betacarotenul.

Beneficiile observate în cazurile de cancer de colon după consumul de nuci ar putea fi atribuit și unui alt mecanism, anume modificărilor microbiomului apărute ca urmare a consumului de nuci, ducând la o modulare a semnalizării intracelulare și protein-kinazice.

Deși beneficiile consumului de nuci au fost dovedite prin multiple studii, trebuie avut în vedere faptul că efectul este strâns legat de tipul de nuci, un aspect deloc surprinzător având în vedere variabilitatea semnificativă a concentrațiilor diversilor compuși.

1. DIABETUL ZAHARAT ȘI ALȚI PREDICTORI PENTRU SUCCESUL TRATAMENTULUI ÎN CANCERUL COLORECTAL METASTATIC

Scopul prezentei părți de cercetare a fost acela de a evalua modalitate prin care prezența sau absența anumitor factori, printre care diabetul zaharat, influențează intervalul de timp până la eșecul terapeutic (TTF) al multiple linii terapeutice la pacienții cu cancer colo-rectal.

Din cele 1069 de cazuri de cancer colo-rectal investigate, 468 cazuri prezentau și metastazare, mai mult de jumătate dintre aceste cazuri (55.55%, adică 260/478) fiind identificate la genul masculin. 988 de linii de chimioterapie au fost incluse în prezentul studiu, cumulând 8669 de cicluri de tratament.

Procentul pacienților cu cancer colo-rectal metastatic ce prezentau asociat și diabet zaharat din totalul de 468 a fost de 13.46%, un procent oglindit în populația generală a României, conform rezultatelor studiului PREDATORR. Acest procent este similar datelor identificate în literatura de specialitate care a identificat un procent cuprins între 8.5% și 13.8%, uneori până la 22.6% de astfel de cazuri. În rândul pacienților cu cancer colo-rectal stadiul III, procentul pacienților care asociau și diabet zaharat a fost mai mare (18.6%), însă datele din literatură au identificat adesea valori mai mari.

Un procent similar de pacienți cu diabet zaharat și fără această patologie au fost tratați cu oxaliplatin, un procent ușor mai crescut putând fi observat la prima categorie (68.3% versus 67.7%). Una dintre cele mai documentate complicații cronice ale diabetului zaharat este reprezentată de neuropatie, iar unul dintre principalele efectele adverse ale tratamentului cu oxaliplatin îl reprezintă neurotoxicitatea, astfel încât administrarea acestui chimioterapic la această grupă particulară de pacienți nu reprezintă o primă opțiune dezirabilă.

Dintre pacienții înscriși în studiu, 28.95% s-au aflat sub tratament cu irinotecan, dintre care 45% nu aveau diabet zaharat, iar 55% prezentau diabet zaharat. Cu înaintarea în vârstă, s-a observat că pacienții aflați sub tratament cu irinotecan aveau un TTF mai scurt după vârsta de 60 ani, o observație care s-a aflat foarte aproape de atingerea semnificației statistice ($p = 0.06$).

37.14% dintre pacienții înscriși au primit tratament antiangiogenic. Eficacitatea tratamentului materializată în TTF nu a variat semnificativ în funcție de gen. În urma efectuării unei sub-analize a lotului de pacienți bazat pe prezența diabetului zaharat, femeile cu DZ aflate sub tratament cu bevacizumab au prezentat valori medii mai scăzute pentru TTF comparativ cu echivalentul lor fără DZ: 81.08 zile comparativ cu 193.09 zile, respectiv ($p < 0.001$).

Prezentul studiu identifică diabetul zaharat ca factor de risc pentru TTF mai scurt și

ca factor predictiv negativ pentru femeile aflate sub tratament cu bevacizumab. În cazul pacienților de gen masculin, bevacizumab nu a dovedit scăderea TTF, nefiind nici un factor predictiv negativ pentru acest sub-grup, deși aceste rezultate nu corespund celor din literatură.

În cazul pacienților incluși în acest studiu, s-au efectuat hemoleucograme complete, conducând la observații importante, printre care identificarea anemiei ca factor predictiv semnificativ pentru prognosticul în cancerul colo-rectal metastatic, identificarea unui număr crescut de limfocite ca factor prognostic pozitiv, iar a numărului crescut de monocite ca factor prognostic negativ în cazul pacienților cu tratament antiangiogenic.

Anemia a fost identificată ca fiind un factor predictiv negativ în raport cu TTF pentru întreg lotul studiat, iar în analiza de sub-grup, în acei pacienți aflați sub tratament antiangiogenic. Efectele protective ale unei valori mai crescute a hemoglobinei au fost și mai evidente în cazul pacienților cu diabet zaharat. Aceste rezultate sunt în acord cu datele din literatura de specialitate care demonstrează că anemia prezentă la inițierea tratamentului influențează semnificativ supraviețuirea pacienților cu cancer colo-rectal, aceștia având o prevalență a anemiei între 30% și 67%. 76.6% dintre pacienții cu cancer colo-rectal care fuseseră supuși unei intervenții chirurgicale au prezentat anemie la externare, având spitalizări mai lungi, rată de supraviețuire mai scăzută și o calitate a vieții mai precară chiar și la 5 ani de la externare.

În cazul pacienților, un nivel limfocitar crescut a reprezentat un factor predictiv pozitiv, corespunzând rezultatelor altor autori care sugerau că reacția limfocitară în cancerul colo-rectal poate să indice un răspuns imun adecvat al organismului, ducând la o supraviețuire mai îndelungată, având impact inclusiv asupra inegalității rasiale a ratelor de supraviețuire a pacienților.

Un prognostic negativ a fost observat la pacienții cu un nivel crescut al monocitelor, considerat a oglindi nivelul de macrofage tumorale ce favorizează dezvoltarea tumorală. Numeroase studii și meta-analize au identificat nivelul monocitelor din periferie ca un factor predictiv pentru o evoluție negativă a cancerului colo-rectal, independent de rasă sau gen. La aceeași concluzie s-a ajuns și în acest studiu, subliniind importanța valorii nivelului monocitelor în periferie pentru evaluarea pacienților cu cancer colo-rectal.

Printre punctele tari ale acestui studiu este unicitatea acestuia la nivelul țării noastre și în special la nivelul părții vestice a acesteia. Deși există numeroase studii de acest gen la nivel mondial, populația din România prezintă un set de caracteristici unice care trebuie avute în vedere: creșterea prevalenței diabetului zaharat și a cancerului colo-rectal, statutul socio-economic al populației, cel cultural, nivelul de educație, disponibilitatea programelor de screening și disponibilitatea indivizilor de a participa la acestea. Procentul pacienților cu diabet zaharat în lotul studiat este aproape identic cu cel al populației generale, fiind astfel

reprezentativ pentru aceasta.

O posibilă limitare a studiului poate fi reprezentată de lipsa clasificării pacienților în funcție de tratamentul instituit pentru controlul diabetului zaharat, aceasta reprezentând o bază pentru cercetări ulterioare în cadrul centrelor noastre.

Datorită dezechilibrului metabolic complex și multilateral cauzat de coexistența diabetului zaharat, obezității și cancerului, este de o importanță deosebită ca cercetarea să continue astfel încât să putem oferi îngrijire optimă acestor pacienți, asigurându-le o durată și o calitate a vieții cât mai bună.

2. Nutriția ca instrument în ameliorarea cașexiei în cancer

În cancerul colorectal, între 50% și 61% dintre pacienți au cașexie, această complicație fiind responsabilă de aproximativ 20% dintre decesele întâlnite la această categorie de pacienți. Miopenia și miosteatoza au fost identificate ca factori prognostici independenți asociați cu rate mai scăzute ale supraviețuirii fără recidive, a supraviețuirii generale, precum și a supraviețuirii specifice în cancer. Un studiu a identificat cașexia ca fiind un factor de risc independent pentru mortalitatea la 6 luni.

Acest review sistematic a avut ca țintă primară îndetificarea intervențiilor nutriționale care ar putea atenua fluctuațiile în greutate ale pacienților cu cancer și cașexie asociată, accentul fiind pus pe suplimentele alimentare.

26 de studii au respectat criteriile de includere și cerințele de calitate, fiind incluse în prezenta analiză. Inițial au fost identificate 5735 de articole, dintre care 143 au fost luate în considerare după evaluarea titlului și abstractului.

Au fost incluse atât studii randomizate și ne-randomizate. Dintre cele 26 de studii, unul descria multiple tipuri de cancer într-un subgrup de pacienți pediatrici, restul de 25 referindu-se la populația adultă cu diferite tipuri de cancer: colo-rectal, gastro-intestinal, pancreatic, intra-abdominal metastatic, pulmonar cu celule non-small, cu celule scuamoase ale capului și gâtului și tumori solide. Brațul intervențional a fost constituit dintr-un număr de pacienți situat între 9 și 235, cu o durată a studiului de până la 24 de săptămâni.

Intervențiile au fost definite ca administrare de suplimente nutriționale, fie pe cale orală, fie parenterală. Suplimentele au conținut una dintre următoarele, administrate fie singure sau în combinații: L-carnitină; leucină; BCAA; amoni-acizi esențiali; acid eicosapentaenoic (EPA); ulei de pește (FO); acizi grași ω -3; trigliceride cu lanț mediu (MCTs); Ethanwell/Ethanzime (EE); Guarana; megestrol acetat (MA); fosfolipide marine (MPL); acid oleic (OA); canabinoizi; suplimentare nutrițională orală (ONS); extract

canabinoid (CE); delta-9-tetrahidrocannabinol (THC); nutriție parenterală totală (TPN); β -hidroxi-beta-metil butirat (β HMB); HMB, arginină și glutamină în combinație.

Rezultatele urmărite în studiile incluse au fost modificări în greutate, în compoziție corporală, masă musculară scheletică (SMM) înainte și după tratament (chimioterapie + radioterapie), aria mușchiului psoas mare (PMA) înainte și după tratament (chimioterapie + radioterapie), anabolismul proteic, status nutrițional și statusul funcțional, calitatea vieții, apetitul, senzația de fatigabilitate, parametri biologici și statusul inflamator, complicații, complianța la intervenția nutrițională propusă.

Deși majoritatea studiilor incluse în scopul efectuării acestui review sistematic au fost reprezentate de trialuri randomizate, având în consecință un grup de control și unul de intervenție, cel din urmă a inclus doar un număr modest de pacienți, ducând la încadrarea a mai mult de 75% din studii în clasa de risc înalt de bias.

Printre studiile incluse, 6 au raportat o scădere în greutate independentă de intervenția nutrițională care a inclus administrarea de acizi grași ω -3, EPA, CE și THC, TPN, Nabilonă, LCT, LCT + MCT. Un singur studiu despre cancerul pancreatic ce a inclus 31 de pacienți cu cașexie a raportat o scădere ponderală după suplimentarea cu EPA, însă acei pacienți au prezentat o îmbunătățire a raportului înainte/după suplimentare a SMM, proporțional cu doza de supliment ($p = 0.02$). Grupul pacienților fără intervenție nutrițională a prezentat un raport al PMA după/înainte semnificativ mai scăzut decât cel al pacienților din grupul intervențional. 33 dintre pacienții pediatrici incluși în studiul efectuat de Bayram et al. cu vârste cuprinse între 7.7 ± 2.7 ani nu au reușit să câștige în greutate consecutiv suplimentării cu EPA. Acești pacienți au avut, însă, un procent mai scăzut de pierdere în greutate comparativ cu cei care nu au luat suplimentul cu EPA: 6.1% comparativ cu 47.4% ($p = 0.001$). Ca o consecință directă, IMC a fost mai puțin influențat în grupul pacienților care au avut intervenție nutrițională: 12.1% scădere comparativ cu 52.6% scădere în grupul fără intervenție nutrițională ($p = 0.002$), același efect fiind observat și în cazul percentilei de greutate: 6.1% comparativ cu 31.6% ($p = 0.021$).

Opt dintre studiile incluse nu au reușit să prezinte date semnificative privind alterări ale greutatei corporale. Printre cele opt studii, trei au inclus administrarea de suplimente de EPA. Studiile care au inclus administrarea de suplimente de FO, ONS și guarana nu au reușit să demonstreze modificări semnificative ale greutatei corporale ale pacienților.

În patru studii randomizate în care au fost administrate suplimente de arginină, glutamină, EPA, β -HMB sau MLP s-a observat o creștere semnificativă în greutate a pacienților. Mai mult, pacienții care au luat suplimente de L-carnitină, EE plus acizi grași ω -3, probiotice, micronutrienți, FO surse bogate în leucină sau TPN cu BCAA în doze crescute au dus la creștere în greutate.

A existat un studiu care nu a identificat efecte benefice ale administrării de leucina

în doze mari (sub formă de amestec de EAA + Leucină) la pacienții cu cancer pulmonar cu celule non-small. În plus, un alt studiu nu a identificat diferențe între OA-EE sau EPA-EE pe scăderea greutateii corporale consecutiv intervenției.

3. Consumul de nuci în cancerul colo-rectal

Dieta și factorii de stil de viață au o foarte mare influență în patogeneza diabetului zaharat tip 2 și a cancerului colo-rectal. Au fost efectuate studii care au studiat modalitatea prin care dieta unei persoane, alături de stilul de viață al acesteia influențează carcinogeneza, progresia bolii și mortalitatea, atât la pacienții cu diabet zaharat, cât și la cei fără această patologie asociată.

Recent, atenția corpului științific s-a îndreptat către măsuri preventive care să asigure o durată mai lungă a vieții, dar și a stării de sănătate a individului. Acest fapt s-a tradus prin studii asupra stilului de viață și al dietei și a impactului lor asupra numeroaselor patologii, incluzând fără a fi limitate la cancer, boală cardiovasculară, boli autoimune, diabet zaharat și obezitate. Deși heterogene din multe puncte de vedere la început, există un număr crescător de studii asupra dietei în general, cât și a unor sub-grupe alimentare în particular, care dețin o putere statistică crescută, oferind astfel un înalt grad de încredere în rezultatele obținute. Un astfel de studiu este Global Burden of Disease Study, publicat în jurnalul medical The Lancet, care a concluzionat ca 44.4% dintre decesele în cancer sunt atribuite factorilor de risc modificabili și 42% dintre anii "de sănătate" sunt pierduți datorită acelorași factori de risc prevenibili.

Dintre toate variabilele ce compun dieta unei persoane, una anume este foarte ușor de inclus viața cotidiană și are efecte notabile asupra sănătății: consumul de oleaginoase. Efectele benefice ale oleaginoaselor asupra aparatului cardiovascular sunt bine cunoscute, la fel și cele asupra sănătății metabolice, părând a avea un efect benefic și asupra riscului de cancer colo-rectal.

Un studiu efectuat în Taiwan a identificat o reducere cu 58% a riscului de a dezvolta cancer colo-rectal în rândul femeilor cu un consum mai mare de arahide, comparativ cu cele care consumau arahide rar sau deloc, dar semnificația statistică nu a fost atinsă și pentru bărbați. Studiul EPIC a dovedit rolul protector pe care consumul de oleaginoase îl are în rândul femeilor, rezultatele indicând că un aport de 16g de oleaginoase pe zi duce la o scădere semnificativă a cancerului colo-rectal, în special a cancerului colonului distal.

În afară de studiile efectuate privind proprietățile preventive ale consumului de oleaginoase la pacienți care nu prezentau cancer la înrolarea în studiu, alți cercetători s-au concentrat asupra efectelor pe care aportul de oleaginoase l-ar putea avea la acei pacienți care au fost deja diagnosticați cu cancer colo-rectal. Un asemenea studiu privind pacienți cu

cancer colo-rectal stadiul III a dovedit că acei pacienți care au consumat două sau mai multe porții de oleaginoase pe săptămână au avut o supraviețuire cu 42% mai îndelungă comparativ cu cei care au avut un consum mai redus de oleaginoase. Dacă aportul era mai mare, ratele de supraviețuire ale pacienților creșteau cu 57%. Aportul de arahide sau unt de arahide nu a relevat rezultate similare.

În ceea ce privește mecanismele de bază, s-a dovedit că oleaginoasele exercită numeroase efecte, atât a nivel sistemic, cât și la nivel celular, extractul fenolic de nucă aflându-se în centrul cercetării științifice. Efectele extractului fenolic de nucă variază de la inhibarea creșterii celulelor tumorale cu până la 85.8%, dependent de durata tratamentului, până la împiedicarea exprimării markerilor celulelor stem canceroase, împiedicarea formării de colonii de celule canceroase, reglarea capacității de înnoire celulară a celulelor canceroase și, de asemenea, prin reglarea activității telomerasei și conectării telomerilor.

Fitosterolii pe care îi conțin oleaginoasele exercită o activitate anti-inflamatorie și au proprietăți anti-cancerigene documentate, concentrațiile lor crescute oferind explicații suplimentare privind efectele benefice pe care consumul acestei grupe alimentare a dovedit-o.

Este de o importanță extremă ca cercetările în acest domeniu să continue, ca designul studiilor să fie riguros gândit, astfel încât să poată fi făcute recomandări privind prevenția și managementul pacienților cu cancer colo-rectal. Consumul de oleaginoase reprezintă o modalitate accesibilă, sigură și simplă prin care persoanele pot să își atenueze riscul de cancer în timp ce își îmbunătățesc sănătatea generală și prin care pot să își îmbunătățească rezultatele în cazul în care au fost deja diagnosticați cu cancer.